

氏名	矢吹 明子
学位	博士
専門分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第4939号
学位授与の日付	平成26年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則(文部省令)第4条第1項該当)
学位論文題目	Locally Injected Dexmedetomidine Induces Vasoconstriction via Peripheral $\alpha$ -2A Adrenoceptor Subtype in Guinea Pigs (モルモットにおいて局所投与されたデクスメドミジンは末梢に存在する $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体を介して血管収縮を引き起こす)
学位論文審査委員	杉本 朋貞 教授      宮脇 卓也 教授 十川 紀夫 准教授

### 学位論文内容の要旨

#### <緒言>

選択的 $\alpha$ 2アドレナリン受容体作動薬であるデクスメドミジンは、中枢神経系の $\alpha$ 2アドレナリン受容体を介して鎮静作用などを呈し、また、交感神経遮断作用により循環動態を安定させることから、周術期の鎮静薬として広く臨床応用されている。一方、近年では、デクスメドミジンを局所麻酔薬に添加すると、局所麻酔効果を延長させることが報告されており、局所麻酔薬の添加薬としての応用を目指す研究も進んでいる。歯科臨床においては、局所麻酔は浸潤麻酔として行われることが多く、局所麻酔薬の添加薬には麻酔作用の延長とともに、血管収縮作用により術野からの出血を減少させる目的もある。したがって、歯科臨床においてデクスメドミジンを局所麻酔薬の添加薬として応用するためには、血管収縮作用は必要不可欠な要素である。

$\alpha$ 2アドレナリン受容体には $\alpha$ 2A、 $\alpha$ 2B、 $\alpha$ 2C、および $\alpha$ 2Dのサブタイプがあり、鎮静作用などの中枢性の作用は、主に中枢神経系に局在する $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体が関与し、一方、 $\alpha$ 2Bアドレナリン受容体は末梢血管に局在して末梢血管収縮作用に関与しているとされていた。しかし、最近では $\alpha$ 2Bアドレナリン受容体だけでなく $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体も末梢に存在し、末梢血管収縮作用に関与していることが報告されている。デクスメドミジンを末梢に投与した際の血管反応については不明な点も多く、われわれは局所投与されたデクスメドミジンが与える末梢血管反応を、モルモットの皮膚血流量の測定により解明することを研究の目的とした。

#### <方法>

モルモットの背部にデクスメドミジン0.1mlを皮下注射し、レーザードップラー計を用いて、注射部位の皮膚血流量を注射後60分まで測定した。さらに、すべての $\alpha$ 2アド

レナリン受容体の拮抗薬であるヨヒンビン、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2B$ 、および $\alpha 2C$ アドレナリン受容体の拮抗薬であるプラゾシンをデクスメデトミジンに添加し、同様に測定した。皮膚血流量を測定する前に、モルモットの頸動脈にカテーテルを挿入し、すべての実験を通して、血圧および脈拍数を観血的に測定した。また、室温を一定に保ち、体温維持装置を用いて体温を一定に保った。

#### <結 果>

デクスメデトミジンは用量依存的に皮膚血流量を減少させ、 $1\mu M$ のデクスメデトミジンは50分後まで有意に皮膚血流量を減少させた。その効果はヨヒンビンにより拮抗されたが、プラゾシンでは拮抗されなかった。これにより局所投与されたデクスメデトミジンは末梢に存在する $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を介して末梢血管収縮作用を引き起こすことが示された。また、血圧および脈拍数に有意な変化はみられなかった。

#### <考 察>

過去の研究では、皮下注射されたデクスメデトミジンが末梢に存在する $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を介してリドカインの局所麻酔効果を増強することが報告されているが、本研究により、デクスメデトミジンが同じく末梢の $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を介して末梢血管収縮作用を引き起こすことが明らかになった。

デクスメデトミジンは、中枢神経系を介して末梢血管反応を引き起こすことも知られているが、本研究ではすべての実験を通して血圧、脈拍に影響を与えなかったことから、中枢神経系を介する作用は少なかったと考えられた。

デクスメデトミジンの局所麻酔効果の増強作用には、血管収縮作用が関与していると考えられるが、最近の研究では、末梢神経の過分極を惹起する陽イオン電流の遮断による作用、さらには $\alpha 2$ アドレナリン受容体を介さない作用が明らかになっている。しかし、それらの研究と本研究との大きな違いは、デクスメデトミジンの濃度にある。本研究では最大でも $1\mu M$ の濃度であるのに対して、前述の研究では100倍以上の濃度を用いている。本研究での投与量は、臨床において鎮静薬として使用される投与量よりも極めて低いものであり、本研究においても全身の循環動態に影響を及ぼさなかったことから、本研究で用いた投与量は、臨床的に有用であると考えられた。

#### <まとめ>

局所投与されたデクスメデトミジンは、全身の循環動態に影響を与えることなく、末梢に存在する $\alpha 2A$ アドレナリン受容体を介して末梢血管収縮作用を引き起こすことが示された。この結果から、歯科臨床における局所麻酔薬の添加薬として、デクスメデトミジンの臨床応用の可能性が示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

選択的 $\alpha$ 2アドレナリン受容体作動薬であるデクスメデトミジンは、局所麻酔効果を延長させることから、局所麻酔薬の添加薬としての応用を目指す研究が進んでいる。過去の研究から、デクスメデトミジン自体には局所麻酔効果はないが、リドカインに添加したデクスメデトミジンは局所麻酔効果を延長することがわかった。その効果の有力な要因として、局所投与されたデクスメデトミジンの血管収縮作用が推察された。そこで本研究では、局所投与されたデクスメデトミジンが与える末梢血管反応を、モルモットの皮膚血流量の測定により解明することを目的としている。

研究方法は、モルモットを用いて、背部にデクスメデトミジン 0.1ml を皮下注射し、レーザードップラー計を用いて、注射部位の皮膚血流量を注射後 60 分まで測定した。さらに、すべての $\alpha$ 2アドレナリン受容体の拮抗薬であるヨヒンビン、 $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2B、および $\alpha$ 2Cアドレナリン受容体の拮抗薬であるプラゾシンをデクスメデトミジンに添加し、同様に測定した。また実験中、血圧および脈拍数の観血的な測定と、体温維持装置を用いて体温を一定に保った。

その結果、デクスメデトミジンは用量依存的に皮膚血流量を減少させ、 $1\mu\text{M}$ のデクスメデトミジンは 50 分後まで有意に皮膚血流量を減少させた。その効果はヨヒンビンにより拮抗されたが、プラゾシンでは拮抗されなかった。これにより局所投与されたデクスメデトミジンは末梢に存在する $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体を介して末梢血管収縮作用を引き起こすことが示された。また、血圧および脈拍数に有意な変化はみられなかった。

本論文では、以上の結果から、局所投与されたデクスメデトミジンは、全身の循環動態に影響を与えることなく、末梢に存在する $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体を介して末梢血管収縮作用を引き起こすことが示されている。

本論文は、デクスメデトミジンが歯科における局所麻酔薬の添加薬としての臨床応用に向けて有益なものとなった。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。