

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	逢 坂 佳 宗
主 論 文 題 名 The effects of doxapram on medullary respiratory neurones in brainstem-spinal cord preparations from newborn rats (新生仔ラット脳幹脊髓標本における延髄呼吸ニューロンに対するドキサプラムの効果)				
(内容の要旨) ドキサプラムは臨床使用可能な唯一の呼吸促進薬であるが、作用部位はおもに末梢化学受容体であるとされてきた。本研究では、ドキサプラムが延髄呼吸ニューロンへ直接作用するとの仮説の下に、新生仔ラット脳幹脊髓灌流標本を用い頸髄第4神経根 (C4) および延髄呼吸ニューロンの電気生理学的測定を行い検証した。 生後0-3日新生仔ラットの脳幹脊髓標本を作製し、人工脳脊髄液(ACSF)による灌流を行った。C4の活動性ならびに延髄呼吸ニューロンに対するドキサプラムの効果を観察した。ドキサプラムを1-1000 μ M混合したACSFを投与し、C4活動性として活動頻度(呼吸数)、振幅および発火持続時間を計測した。活動頻度はドキサプラム濃度依存性に増加した。振幅は高濃度で有意に増加したが、低濃度では増加しなかった。ACSFに含有される二酸化炭素を低値にすることで得られる呼吸抑制状態においては、より顕著な反応が観察された。次に、延髄における呼吸リズム形成に関わる延髄呼吸ニューロンである前吸息性ニューロン (Pre-I) と吸息性ニューロン (Insp) を用いて、パッチクランプ法により得られた細胞内膜電位および膜抵抗を測定した。その結果、Pre-I、Inspの双方で膜抵抗の増大に伴う膜の脱分極、発火持続時間の減少、発火内発火頻度の減少、駆動電位の増加、活動電位半減時間の延長および後過分極の抑制が観察された。さらにテトロドトキシン存在下にシナプス後効果を検討し、膜抵抗の増大を伴う膜の脱分極が観察された。これらの反応からドキサプラムの作用機序としてカリウムチャネル阻害が推察された。 新生仔ラット脳幹脊髓灌流標本は、末梢化学受容体の影響を除外した上で、数時間にわたって延髄呼吸中枢の反応を検証することが可能である。本研究ではC4の活動性の増強と延髄呼吸ニューロンに対する反応から、ドキサプラムが延髄呼吸中枢を直接刺激することを明らかにした。末梢化学受容体を用いた既報では、ドキサプラムの作用機序として静止膜電位を形成するカリウムチャネルを阻害することが明らかとなっている。今回、ドキサプラムのカリウムチャネルに対する詳細な機序を明らかにできなかったものの、本研究結果は、カリウムチャネルを賦活化する吸入麻酔薬の呼吸抑制をドキサプラムが拮抗する可能性を示唆しており、その点において臨床的意義は高い。 本研究により、ドキサプラムが延髄呼吸中枢およびC4活動性を直接増強し、呼吸を促進することが明らかとなった。				