

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of anesthetic agents on *in vivo* axonal HCN current in normal mice

(正常マウスにおける軸索 HCN 電流へ麻酔薬が及ぼす影響)

著者 Yusuke Osaki, Hiroyuki Nodera, Banzrai Chimeglkham, Sachiko Endo, Hirokazu Takayasu, Yoshimitsu Shimatani, Ryuji Kaji  
平成 27 年 10 月発行 Clinical Neurophysiology 誌  
第 126 巻 第 10 号 2033 ページ～2039 ページに発表済

内容要旨

神経生理学的機能は、薬理学的因子を含む多くの要因の影響を受ける。麻酔薬は、手術や集学的治療など侵襲的患者管理のために避けられず、その影響下で行われる神経生理学的モニタリングへの影響が懸念される。有髄性の末梢神経系への麻酔作用については、神経伝導速度と振幅に着目した研究が多く行われてきたが、これらの基本的なパラメータのほかに、閾値追跡法による軸索興奮性検査が注目されている。

閾値追跡法は、パッチクランプ法（ホールセルクランプ法）における膜電位固定法を応用したものある。電極内電位を一定に維持する代わりにある定量の target 振幅を定め、それを得るために要した脱分極電流量（閾値）を様々な条件下で記録し、軸索細胞膜を通過する電流量を推定する方法である。閾値追跡法による軸索興奮性検査により、イオンチャネル機能などパッチクランプ法でしか得られない細胞膜興奮特性に関する情報を、*in vivo* で得ることができる。本研究の目的は、軸索興奮性検査に対する *in vivo* での麻酔薬の効果を評価することであった。

方法は、正常成熟雄マウスに対して、イソフルラン吸入麻酔、あるいはメドトミジン、ミダゾラムおよびブトルファノール混合液の腹腔内注射（「3 剤麻酔」）を用いて麻酔した。尾部で順行性に記録した感覚神経活動電位を元に、その最大振幅の 40% を target 振幅とした閾値追跡法を用いて軸索興奮特性を経時的にモニターした。麻酔導入から 10 分から 30 分以内に測定した早期記録と、30 分から 50 分以内に測定した後期記録とを比較した。

結果として、イソフルランおよび「3 剤麻酔」の麻酔プロトコール下で、双方類似した軸索興奮特性を示した。2 つの麻酔方法のいずれを用いても、導入

## 様式(8)

早期と比較して後期では過分極電流を加えた時の軸索興奮性低下が著しかった。数学的モデリングを用いた解析により、この軸索興奮特性変化をもたらした因子にはリーク電流の減少、Barrett-Barrett コンダクタンスの増大、そして髄節間のHCNチャンネルコンダクタンスの減少が候補として挙げられた。既報告との整合性からHCNチャンネルコンダクタンス減少が麻酔薬による軸索興奮性変化を最も適切に説明しうると結論づけた。

閾値追跡法による軸索興奮性検査は、薬理学的因子を代表として様々な生理学的、病理学的因子の神経系への影響を *in vivo* で、経時的に評価することができる有用な方法である。しかし特に動物実験においては検査部位の安静を保つために麻酔薬の使用は必須である。本研究結果から、軸索興奮性検査の結果を解釈する際、特に過分極電流を加えた際の興奮性変化を評価する際には麻酔薬の影響を考慮する必要があることが判明した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報告番号	甲医第 <b>1381</b> 号	氏 名	大崎 裕亮
審査委員	主査 高木康志 副査 田中克哉 副査 勢井宏義		

題目 Effects of anesthetic agents on in vivo axonal HCN current in normal mice  
 (正常マウスにおける軸索 HCN 電流へ麻酔薬が及ぼす影響)

著者 Yusuke Osaki, Hiroyuki Nodera, Banzrai Chimeglkham, Sachiko Endo, Hirokazu Takayasu, Yoshimitsu Shimatani, Ryuji Kaji  
 平成 27 年 10 月発行 Clinical Neurophysiology 誌  
 第 126 巻 第 10 号 2033 ページから 2039 ページに発表済  
 (主任教授 梶 龍児)

要旨 閾値追跡法による軸索興奮性検査は、イオンチャンネル機能などパッチクランプ法でしか得られないような細胞膜興奮特性に関する情報を、*in vivo* で得ることができる。本法は動物実験に適用することも可能で、実験動物に対して後遺障害を残すことがない非侵襲的手法である点が極めて有用である。しかしその実施には被検部位の安静が必須で、動物実験に適用する際は安静を保つために麻酔薬投与による鎮静を要する。従って結果を解釈する際に麻酔薬が及ぼす影響を考慮しなければならない。

そこで申請者らは、適切な鎮静を得る投与量の麻酔薬がもつ軸索興奮性への影響について明らかにすることを目的として本研究を行った。

方法は、正常成熟雄マウスに対して、イソフルラン吸入麻酔、あるいはメデトミジン、ミダゾラムおよびブトルファノール混合液の腹腔内注射(3 剤麻酔)を用いて麻酔した。尾部で順行性に

記録した感覚神経活動電位を基に、その最大振幅の 40%を target 振幅とした閾値追跡法を用いて軸索興奮特性を経時的にモニターした。麻酔導入から 10 分から 30 分以内に測定した早期記録と、30 分から 50 分以内に測定した後期記録とを比較した。

その結果、イソフルレンおよび 3 剤麻酔の麻酔下で、いずれの場合も、後期では過分極電流を加えた時の軸索興奮性低下が著しかった。数学的モデリングを用いた解析により、この軸索興奮特性変化をもたらした因子にはリーク電流の減少、Barrett-Barrett コンダクタンスの増大、そして髄節間の HCN チャンネルコンダクタンスの減少が候補として挙げられた。既報告との整合性から HCN チャンネルコンダクタンス減少が麻酔薬による軸索興奮性変化を最も適切に説明しうると結論づけた。

閾値追跡法による軸索興奮性検査は、薬剤負荷が興奮性細胞にもたらす影響を *in vivo* で評価できる手法で、本研究結果は実験動物における本法実施には麻酔薬の影響を考慮することが不可欠であることを明らかにした。これらは臨床医学の発展に寄与するものであり学位授与に値するものと判断した。