



氏名 畠山忠臣(昭和48年4月24日生)
 本籍地 秋田県
 学位の種類 博士(歯学)
 学位授与番号 岩医大院歯博第187号
 学位授与の日付 平成15年3月25日
 学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当者(博士課程修了者)
 学位論文題目 ブタ舌動脈血管平滑筋におけるアドレナリン収縮に対するリドカインの抑制機序の検討

論文内容の要旨

I. 研究目的

局所麻酔薬として塩酸リドカイン(以下リドカイン)が広く用いられている。リドカインは一般的に血管拡張作用があるとされ、そのため局所麻酔薬の血管内への迅速な吸収抑制、作用の増強・延長、局所麻酔薬中毒の予防などを目的として、血管収縮薬であるアドレナリンが添加される。

本研究は、アドレナリンによるブタ舌動脈血管平滑筋収縮に及ぼすリドカインの影響を調べるとともに、その際の細胞内カルシウムイオン濃度($[Ca^{2+}]_i$)変化を同時に測定し、これを手がかりにリドカインの血管平滑筋への作用機序を解明することを目的とした。

II. 研究方法

摘出したブタ舌動脈の輪状標本を作成し、蛍光カルシウム指示薬 Fura 2/AM を負荷した。細胞内カルシウムイオン測定装置(CAF-100, 日本分光社製)を用いて、まず全ての標本で90mM KCl を投与し、発生した収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ 変化を求めて基準値(100%)とした。次に以下の順序で実験し、その結果は基準値に対する%評価にて検討した。

- ①各濃度のリドカインが90mM KCl による収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ 変化に及ぼす影響
- ②各濃度のリドカインがアドレナリンによる収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ 変化に及ぼす影響
- ③細胞内 Ca^{2+} プールを枯渇した状態で、リドカインがアドレナリンによる収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ 変化に及ぼす影響
- ④細胞外液に Ca^{2+} が存在しない状態で、リドカインがアドレナリンによる収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ 変化に及ぼす影響
- ⑤細胞外液に Ca^{2+} が存在しない状態で、リドカインがカフェインによる収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ 変化に及ぼす影響

III. 研究成績

1. リドカインは、KCl, アドレナリンによる収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を濃度依存性に抑制した。
2. 細胞内 Ca^{2+} プールを枯渇した状態でも、リドカインはアドレナリンによる収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制した。
3. 細胞外液に Ca^{2+} が存在しない状態でも、リドカインはアドレナリンによる収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制した。
4. リドカインはカフェイン刺激による収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制しなかった。

IV. 考察および結論

リドカインは CICR による $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制しないが、電位依存性および受容体感受性 Ca^{2+} チャネルを介する細胞外 Ca^{2+} の細胞内流入、及び IICR を介する $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 城 茂 治 (歯科麻酔学講座)

副査 教授 北 田 泰 之 (口腔生理学講座)

副査 教授 加 藤 裕 久 (歯科薬理学講座)

局所麻酔薬として塩酸リドカイン (以下リドカイン) が広く用いられている。リドカインには一般的に血管拡張作用があるとされ、アドレナリンはリドカインの血管内への迅速な吸収抑制、麻酔作用の増強・延長、局所麻酔薬中毒の予防などを目的として添加されている。

本研究は、アドレナリンによるブタ舌動脈血管平滑筋収縮に及ぼすリドカインの影響を調べるとともに、その際の細胞内カルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) 変化を同時に測定し、これを手がかりにリドカインの血管平滑筋への作用機序を解明することを目的としたものである。研究は緻密な実験計画のもとに実施され、ブタ舌動脈、アドレナリン、リドカインを用いた同様の実験は他に見ない。実験結果は、リドカインが KCl による収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を濃度依存性に抑制するが、カフェイン刺激による収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制しなかったことから、電位依存性 Ca^{2+} チャネルを介する細胞外 Ca^{2+} の細胞内流入を抑制するものの、CICR を抑制しないことが示唆された。一方、リドカインは細胞内 Ca^{2+} プールを枯渇した状態でもアドレナリンによる収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制したことから、受容体感受性 Ca^{2+} チャネルを介する細胞外 Ca^{2+} の細胞内流入を抑制することが示唆された。また、細胞外液に Ca^{2+} が存在しない状態でもアドレナリンによる収縮張力、 $[Ca^{2+}]_i$ の上昇を抑制したことから、IICR を介する $[Ca^{2+}]_i$ の上昇過程を抑制することが示唆された。

これらの実験結果に対する考察も適切であり、舌動脈における細胞内 Ca^{2+} 動態の関連に新たな知見を加えるものである。臨床面への基礎的情報にも寄与するものと考えられ学位に十分値するものと認める。

試験・試問の結果の要旨

本研究の目的、結果の意義、リアノジンの作用について試問したところ、細胞内 Ca^{2+} 動態に関連して的確な解答を得た。また、実験手技、操作に精通し、結果に対する考察も明確であった。これらの点から学位授与に値する十分な学識と研究指導力を備えているものと認めた。