

GABA_A-receptor の機能に対する lidocaine の 阻害効果ならびに阻害様式と diazepam の干渉作用

栃内 明啓

岩手医科大学歯学部口腔生理学講座

(主任: 鈴木 隆 教授)

(受付: 1994年10月19日)

(受理: 1994年11月29日)

Abstract: Abdominal ganglion cells of an *Aplysia* contain a characteristic GABA-receptor, the activation of which induces a marked hyperpolarization due to a specific increase in the membrane permeability of Cl⁻. The GABA-receptor of this type was named an H_{Cl}-type. A two-minutes exposure to 10⁻³M lidocaine (LIDO) had little effect on resting membrane potential with a receptor of the GABA_{HCl}-type but significantly depressed the response to 10⁻³M GABA. The depressing effect of LIDO on this type of response was completely reversible after 15 minutes of rinsing with normal *Aplysia* blood. The dose-inhibition curves, with relative responses to given doses (GABA) plotted against log (LIDO), showed no shift in either direction with increase in GABA. These findings suggest that LIDO depresses the GABA receptor in a noncompetitive manner.

Treatment with 10⁻⁴M diazepam (DZ) also reversibly depressed the same type of response to 10⁻³M GABA. The dose-inhibition curves, in which relative responses to given doses of GABA were plotted against DZ, showed no shift in either direction, and this indicated that the mode of depression of the GABA-receptor was also noncompetitive.

Further, the interaction between LIDO and DZ on GABA-receptor was studied. 10⁻⁶M DZ restores the response to 10⁻³M GABA which was depressed by 10⁻³M of LIDO when applied simultaneously. The 10⁻³M GABA-induced response was reduced to 70% of the control by 10⁻³M LIDO, but this was restored to 40% of the control by 10⁻⁶M DZ, however when pretreated with 10⁻⁶M DZ, the blocking effect of 10⁻³M LIDO was decreased to only 10% of the control.

Key words: GABA-receptor, lidocaine, diazepam.

緒 言

臨床において広く使われている局所麻酔剤の作用機序は、従来から Na 電流の抑制による神経線維の興奮伝導遮断である^{1,2)}と考えられている。しかし、この作用以外にも局所麻酔剤であるプロカインやリドカインが神経終末のアセチ

ルコリン (ACh) 合成を阻害したり³⁾, カエルの神経筋接合部の終板電位 (e. p. p) の振幅を減少されることが知られている⁴⁾。この e. p. p の振幅の減少は局所麻酔剤がシナプス後部膜の ACh-receptor に作用してレセプター活性を低下させることによって生じる現象であり⁵⁻¹⁰⁾, その作用部位は ACh-receptor が制御している

Blocking effect of lidocaine and facilitatory effect of diazepam on GABA-induced responses observed in *Aplysia* ganglion cells.

Akihiro TOCHINAI

Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

(Department of Oral Physiology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

Na⁺-イオンチャネルであろうと推定されている^{11,12)}。また Sasaki ら (1981)¹³⁾ はアメフラシの神経節細胞で記録された3種類のACh-receptor, すなわち膜のNa⁺-イオン透過性(P_{Na})増大によって脱分極性応答を示すものや(D_{Na}型), Cl⁻イオン透過性(P_{Cl})およびK⁺-イオン透過性(P_K)の増大によって過分極性応答を示す(H_{Cl}, H_K型)ものの中で, プロカインおよびリドカインはD_{Na}型のみを選択的に阻害し, その阻害様式は非競合的であると報告している。このように局所麻酔剤はシナプスの前部とシナプスの後部の両方に作用しているようであるが, そのいずれに, より強く作用しシナプス伝達を阻害しているかは未だ明らかでない。また臨床的に局所麻酔剤の投与により, 時には痙攣発作が誘発されるということが知られているが, その事実はこの薬物が神経線維の伝導を阻害しない範囲の濃度で, 中枢神経系に何らかの影響を与えている可能性があることを示唆している。以前に Somei ら, (1982) は¹⁴⁾リドカインがGABA-receptor 活性を阻害することを報告した。現在までにアメフラシの神経節細胞のGABA-receptor にはコンダクタンス増大を伴ったD_{Na}型, DN_{Na+Cl}型, H_K型, H_{Cl}型の4種類とコンダクタンス減少をともなったD_K型の1種類があることが報告されている¹⁵⁾。このうちのH_{Cl}型の応答はピクロトキシンやペニシリン投与で減少する¹⁶⁻²³⁾が, ベンゾジアゼピンやフェノバルビタールによって増大することがマウスおよびヒヨコの脊髄の培養細胞のGABA-receptor を用いた研究で明らかになった²⁴⁻²⁶⁾。本研究では, 局所麻酔剤であるリドカインのGABA-receptor (H_{Cl}型) に対する阻害様式と, その阻害効果に抗痙攣薬のジアゼパムがどのように作用するかをアメフラシの神経節細胞を用いて定量的に調査した。

方 法

1. 実験標本

海産軟体動物 *Aplysia kurodai* の腹部神経節を体外に摘出し, 灌流装置上に固定した。結合

組織を実体顕微鏡下で丁寧に剝離し, 個々の神経細胞を露出し, おのおのが, 灌流液に直接, 接触するようにした。

2. 灌流および薬剤投与灌流液は, Sato ら²⁷⁾によって調整されたアメフラシ用の人工血液(Na⁺ 587, K⁺ 12, Cl⁻ 671, Ca²⁺ 14, Mg²⁺ 52 mM)を用い, Tris と HCl で pH 7.4 に調整して用いた。灌流液の温度は15°C に一定に保った。標本の置かれている灌流プールの実効容積はきわめて小さく, 0.2 ml でこれを一定流速 0.08 ml/sec で灌流した。

使用した薬剤は, GABA, ピクロトキシン(PICRO), ピククリン(BICUCU)はSigma chemical より, リドカイン-HCl(LIDO)は藤沢薬品工業より, ジアゼパム(DZ)は武田薬品工業より提供をうけた。これらの試薬を各細胞に投与するときは, 各実験のつど必要な濃度にアメフラシ用の人工血液で希釈した試薬を作り, 灌流装置を通じて投与した。

3. GABA に対する単一細胞の応答記録

2本のガラス微小電極を1個の細胞内に刺入し, 1本は膜電位の記録に使用し, 他方は細胞膜を横切って電流を流すために使用した。電極内に充填する電解質は通常3MのKClが使用されるが, 本実験では, 細胞内にCl⁻イオンが漏洩することを防ぐために, 1.8MのK-citrateを使用した。

電極抵抗は5-10 MΩで, 先端の直径は0.5 μ以下であった。

GABAによって引き起こされる細胞の応答の大きさを判定するには, レセプター活性で発生するイオン透過性の増大を指標とし, これを細胞膜のコンダクタンスの増加量 $\Delta G = G_{GABA} - G_0$ として測定した。ただし, G₀, G_{GABA}はそれぞれ静止膜, およびGABAに応答中の膜コンダクタンスとするGABAで引き起こされる ΔG が局所麻酔剤投与でどのように変化するかを概略的に観察する場合には, ΔG の測定法として電流固定法を, この論文でグラフに表示されたGABA応答の定量的データは電圧固定法^{28, 29)}で求めた ΔG を基にした。

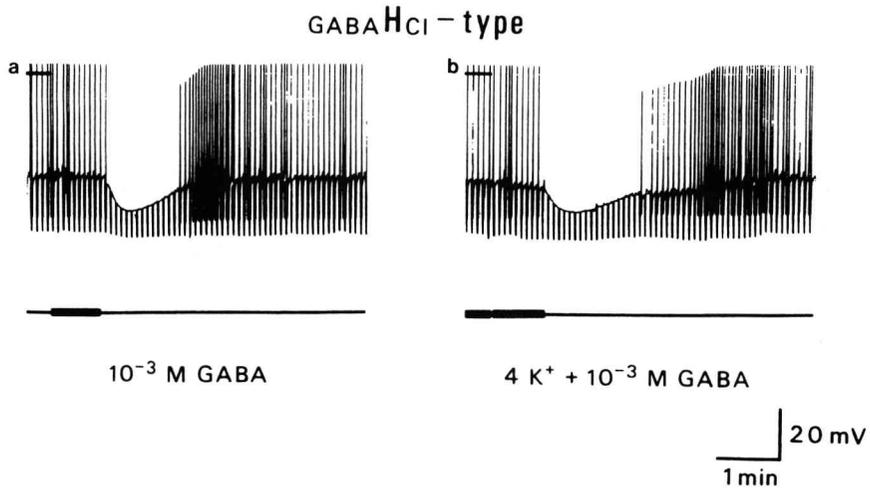


Fig.1 Ion species of GABA-induced response. (a) is GABA-induced response. (b) shows that GABA-induced response is slightly changed after elevating K^{+} concentration in the perfusing media to 4 times of the normal solution. The horizontal bar on the left shoulder of each trace indicates extracellular potential level which is virtually ground. The thick portions of the bottom line indicates the time of drug administration. The downward lines appearing periodically from the base line are the indices of the membrane resistance.

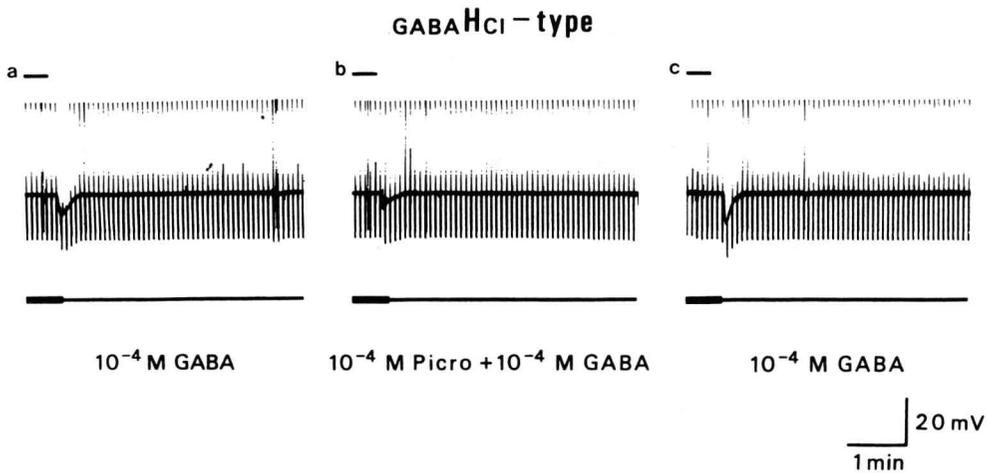


Fig.2 Effect of picrotoxin on the GABA-induced response of the H_{Cl} -type receptor. (a) : control, (b) : in the presence of picrotoxin, (c) : recovery after 5 min washing with normal Aplysia blood. All records were obtained from a single cell with the H_{Cl} -type receptor.

4. 実験装置

プレアンプは Dagan 社製 Model- 8500, コマンドシグナル発生装置は日本光電社製 SEN-7103 を使用した。最終出力である膜電位と膜電

流は陰極線オシロスコープ (Tektronix 社製 PN- 333- 1425), およびインクライター (渡辺測機社製 WTR- 331) で同時記録された。

5. 統計処理

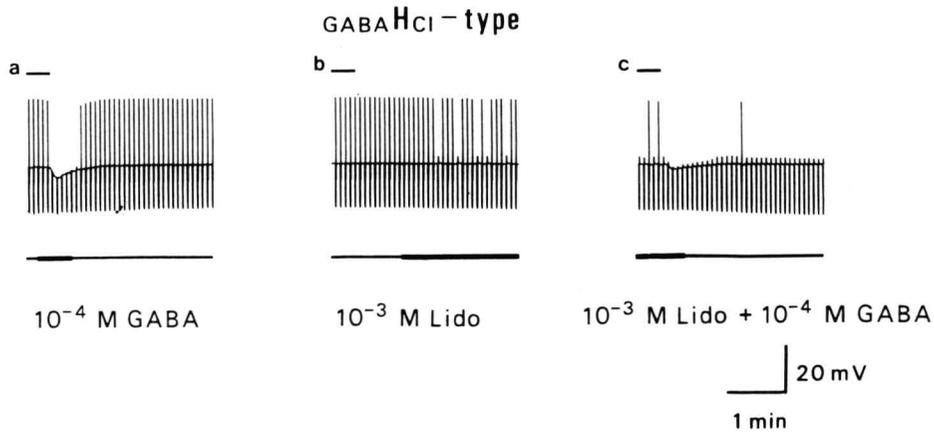


Fig. 3 Blocking effect of lidocaine on the GABA-induced response of the H_{Cl}-type (a) : control, (b) : effect of lidocaine alone, (c) : depressing effect of lidocaine on the GABA-response. Other nomenclatures are the same as these in Fig. 2.

用量-抑制曲線を描くときに、おのこの点について15個の細胞について調べ、mean ± S. D. を求めた。

結 果

1. GABA-receptor の型

10^{-3} M GABA を30秒間投与すると、この型のGABA-receptorを持つ細胞は5~10 mVにおよぶ抵抗減少をともなう過分極性の応答を示した (Fig. 1a)。この応答は細胞内Cl⁻濃度を増大させると逆転した (図省略)。一方、外液のK⁺濃度を4倍にしてもGABA応答は影響されなかった (Fig. 1b)。従ってこの応答はCl⁻透過性増大により発生することが分かった。またGABA_A-receptorの拮抗物質の 10^{-5} M ピククリン (図省略)、 10^{-4} M ピクロトキシンでこのGABA応答はreversiblyに阻害された (Fig. 2)。以上のことからこの応答はGABA_A型のレセプターの活性化で発現していることが分かった。以下の実験はこの型のGABA_A-receptorを使用して行なった。

2. GABA_A-receptor に対するリドカインの効果

10^{-4} M GABA に対する過分極性対照応答 (Fig. 3a) を記録した後に、 10^{-3} M リドカインを60秒間前投与し、ただちに 10^{-4} M GABA を

投与したときのGABA応答を調べた。 10^{-3} M リドカインの投与によっても静止膜電位、膜抵抗には何らの変化も与えない (Fig. 3b) が、GABA応答を著明に減少させた (Fig. 3c)。このGABA応答の膜コンダクタンス増大 (ΔG) は、コントロールの約1/3に減少した。さらに、GABA応答に対するリドカインの阻害様式を調べるために15個の細胞を用いMatsumotoら²⁹⁾が報告した用量-抑制曲線による解析を行なった。すなわちGABA濃度を変数とし種々の濃度のリドカイン作用下における相対的なGABA応答の大きさを測定して統計処理を行なったものである。Fig. 4に示すようにそれぞれの濃度に対応する曲線が右へも左へもシフトしなかった。このことよりリドカインが非競合的にGABA-receptor活性を阻害することが分かった。

3. GABA_A-receptor に対するジアゼパムの効果

10^{-4} M GABA 投与によりP_{Cl}増大で過分極性応答を示す細胞 (Fig. 5a, b) にジアゼパムの抗痙攣薬としての用量 10^{-6} Mを単独でこの種の細胞に投与しても、静止時の膜電位や膜抵抗は変化しなかった (Fig. 5b)。これに対して 10^{-6} M ジアゼパムを3~5分投与したあとにGABAを投与してGABA応答を調べてみる

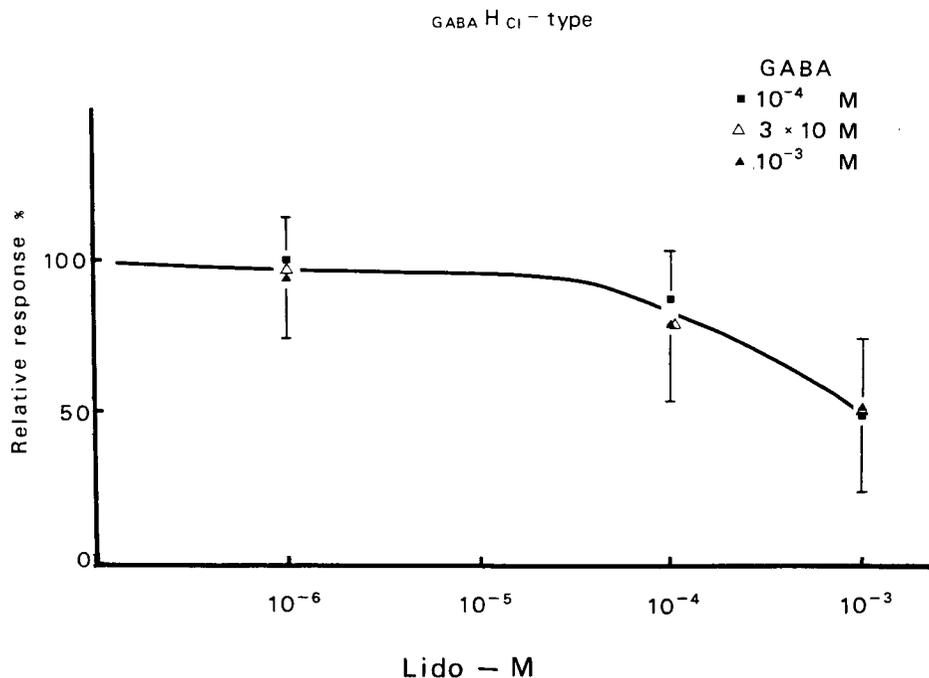


Fig.4 Dose-inhibition curve for lidocaine obtained from the H_{Cl}-type of receptor membranes. A conductance increase (ΔG) produced by a given concentration of GABA was taken as 100% and its relative changes in the presence of varying lidocaine concentrations were expressed in % on the ordinate. Cells are voltage clamped at resting membrane potential and periodically hyperpolarized by constant voltage pulses of 5-10mV (modulated voltage clamp method). The value of ΔG were calculated from an increase in current deflection due to the hyperpolarizing pulses during GABA applications. Symbols at each point indicate the GABA concentrations shown at the upper right. Each point indicates the average change in ΔG measured from 5 cells at a given concentration of GABA, with a vertical bar indicating S. D.

と、大きさが約30%増大してた (Fig. 5c)。一方、ジアゼパムの濃度を10倍の10⁻⁵Mに上げても静止時膜電位や膜抵抗は変化しなかった (Fig. 5 e) が、GABA 応答は抑制された (Fig. 5f)。次に、Fig. 4 と同じ用量-抑制曲線を用いて、ジアゼパムの増大率と抑制の様式を15個の細胞について調べた。Fig. 6 に示したようにそれぞれの曲線は推移 (左右方向への移動) を示さなかったため、ジアゼパムの比較的濃い濃度では非競合的に GABA-receptor 活性を抑制することが分かった。また10⁻⁶M ジアゼパム投与時の増大率は110 ± 14%であった。

4. GABA_A-receptor に対するリドカインとジ

アゼパムの干渉作用

リドカインの GABA 応答の抑制効果がジアゼパムによって軽減しうるかどうかを調べた。10⁻⁶M ジアゼパムは10⁻³M リドカインによる GABA 応答の阻害効果を著明に軽減させた (Fig. 7d) がこの抗阻害効果は10⁻⁶M ジアゼパムを先行投与した場合に明らかに大きかった (Fig. 7c)。膜コンダクタンス増大 (ΔG) で測定した結果、10⁻³M リドカイン (1分間前投与) は10⁻⁴M GABA 応答を約70%抑制した (Fig. 7b) が、リドカイン投与直後に10⁻⁶M ジアゼパムを1分間投与する (Fig. 7d) と、この応答をコントロールの70%まで回復した。し

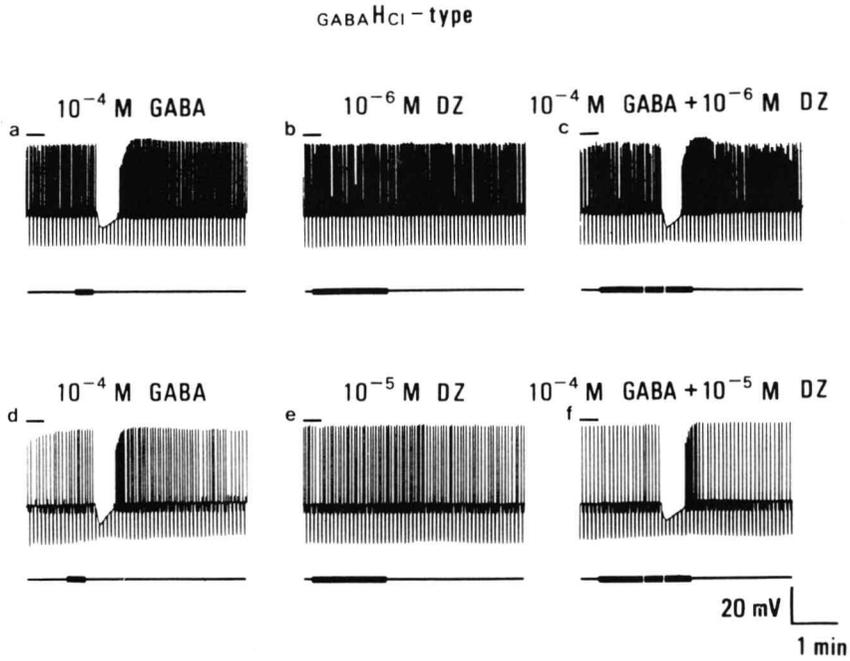


Fig. 5 Effect of diazepam on the GABA-induced responses of the H_{Cl}-type. Responses to 10⁻⁴M GABA is shown in (a) and (d); (b) and (e) show the effect of 10⁻⁶M and 10⁻⁵M diazepam on resting membranes respectively. Effect of diazepam on the GABA-induced responses are shown on (c) and (f). All records in each row were obtained from the same cell.

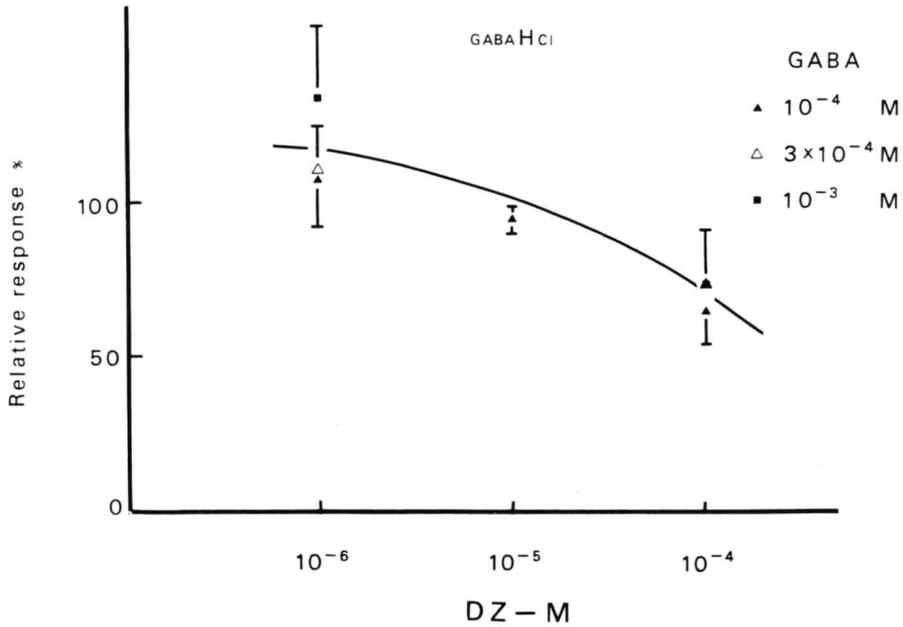


Fig. 6 Same as in Fig. 4, but obtained with diazepam.

GABA_{HCl}-type

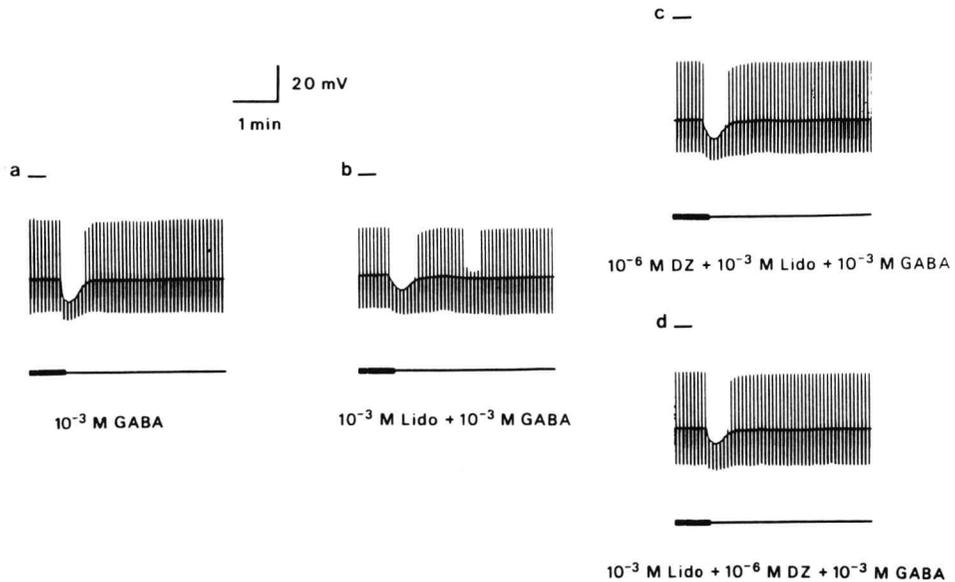


Fig. 7 Effect of lidocaine and diazepam on GABA-induced responses of the HCl₋ type. Responses to 10⁻³ M GABA are shown on the (a) as controls. Responses to GABA mixed with lidocaine is shown in (b); (c) shows pretreatment case with 10⁻⁶M diazepam; (d) shows treatment with 10⁻⁶M diazepam after treatment with 10⁻³M lidocaine.

かし、10⁻⁶ M ジアゼパムを1分間投与した場合には、さらに大きな軽減効果（GABA 応答はコントロールの約85%）を示し、GABAのコントロール応答の約15%を阻害したにすぎなかった。

考 按

1, GABA-ergic シナプス伝達でのリドカインの効果

シナプス後部膜の GABA-receptor に対し局所麻酔剤がいかなる効果をおよぼしているかを調べた。本実験において行なった用量-抑制曲線²⁹⁾の分析によると、リドカインは GABA-receptor 活性を非競合的に阻害した。このことよりリドカインは GABA-receptor の GABA 結合部位に競合的に反応して阻害するのではなく、また GABA と receptor の結合の結果、開口されたチャンネルにリドカインが結合

して阻害しているものではないことが判明した。Tsujiimoto と Ikeda³⁰⁾ はシナプス前部な観点から GABA-ergic なシナプス伝達におよぼす局所麻酔剤の効果について in vitro の研究を行ない、10⁻³ M のリドカインは神経終末でシナプトゾームへの Ca²⁺ の取り込みを阻害することにより GABA の放出を減少させると推定した。しかし Ca²⁺ の取り込み阻害によって GABA-ergic なシナプス伝達の阻害が起るとすれば、GABA-ergic だけでなく、すべての伝達物質の放出機構が局所麻酔剤によって阻害されなくてはならない。この点についての吟味は今後の研究を待たなければならない。しかし、同濃度のリドカインがシナプスの前部だけでなくシナプスの後部でも阻害することがこの研究で判明したことは意味深い。

2. GABA_A-receptor に対するジアゼパムの効果

臨床的に局所麻酔剤投与時に時として生じる痙攣に対して抗痙攣薬（フェノバルビタール、ジアゼパム）を投与して治療することはよく行なわれているが、この抗痙攣薬のシナプス伝達に対する作用機構に関する詳細はわかっていなかった。近年、Ransom と Barker²⁵⁾ は GABA_A HCl-type receptor の応答が低濃度のペンソバルビタール、フェノバルビタールやベンゾジアゼピン誘導体によって増強されると言う事実を哺乳動物の神経の培養で見出して以来、多くの報告が彼らと彼らの共同研究者によって発表されており^{16-21, 24, 25)}、またカエルの運動神経^{31, 32)}やアメフラシの神経節細胞でも同様の増強効果^{4, 33)}が観察されている。これらの所見は抗痙攣に対する活動が中枢神経系に生理的に存在する GABA-ergic 抑制を増大することによって発現することを暗示している。アメフラシを用いた研究においては、低濃度のジアゼパムが GABA_A-receptor 応答を増強することが確認された。しかし、高濃度ではむしろ抑制され、そのモードは非競合的であることが認められた。したがって、抗痙攣薬として治療時に使用するにあたってはその濃度を適切に選定することが重要であることを示した。Fig. 7d で示したようにジアゼパムはリドカインで阻害された GABA_A-receptor の機能回復する作用、すなわち互いに拮抗する作用を持っているが、その拮抗作用はリドカイン投与前にジアゼパムを投与した方が、リドカインを投与したあとにジアゼパムを投与した場合よりも強いことが明らかになった。これらの成績からジアゼパムがリドカインの阻害効果をどのような機構で防止しているのかを断定することはできない。しかしながら少なくともジアゼパムとリドカインの GABA_A-receptor に対する作用部位が完全に独立したのではなく部分的に関連しあっている事を暗示している。

上記の拮抗的な効果を発現させるには、ジアゼパムの濃度の 100 ~ 1000 倍の濃度のリドカインを要することはジアゼパムの結合親和性がリドカインのそれよりさらに大きいことを示し

ている。また、ジアゼパムの先行投与のほうがリドカイン先行投与の場合よりも拮抗的效果が大きいことは、ジアゼパムと結合部位との結合はリドカインのそれに比べて解離し難い性質があることを暗示している。また臨床的にはリドカイン投与による痙攣を予防する意味でジアゼパムを先行投与したほうが痙攣が起ってから治療にジアゼパムを投与するよりは、使用するジアゼパムの量はさらに少量ですむことを暗示している。

一方、局所麻酔剤投与後に起る痙攣の発現について GABA-ergic 以外の系における抑制性のシナプス伝達についても考慮する必要がある。glycinergic なものとか β -alanergic な伝達に対してリドカインを初めとした局所麻酔剤が阻害するかどうかについては今後の研究を待たなければならない。

結 論

アメフラシの神経節細胞に対し GABA 投与で発生する過分極性応答に対するリドカインとジアゼパムの効果を調べ、次の結論を得た。

1. 上記 GABA 応答は細胞内の Cl⁻ 増大で逆転したが、細胞外 K⁺ 増大では影響されなかった。また、GABA_A-receptor の拮抗物質（ピククリン、ピクロトキシン）に阻害されるた。このことからこの応答は GABA_A 型の GABA-receptor の活性化で発現していると同定された。
2. この型の GABA 応答は局所麻酔剤のリドカインによって reversible に阻害された。
3. 用量-抑制曲線を用いて解析したところこの阻害様式は、非競合的であることが分かった。
4. 抗痙攣薬のジアゼパムは低濃度でこの型の GABA_A 応答を増強した。
5. ジアゼパムをあらかじめ投与し、GABA 応答を増大させたあとにリドカインを投与するとリドカインの阻害効果を減少させた。
6. 以上の事からリドカインによる GABA 応答の阻害作用は GABA_A-receptor のアロステ

リックな部位に作用しCl⁻チャンネルのopeningを抑制すること, さらにジアゼパムは同上のreceptorのリドカイン作用部位の近傍に結合してGABA応答を増大させていることを示唆している。

謝 辞

稿を終るにあたり, 終始御指導, 御鞭撻を頂いた, 岩手医科大学歯学部口腔生理学講座, 鈴木隆主任教授, および染井宏祐講師に心より感謝致します。

参 考 文 献

- 1) Narahashi, T., Moore, J. W., and Poston, R. N. : Anesthetic blocking of nerve membrane conductances by internal and external applications. *J. Neurophysiol.*, 1 : 3-22, 1969.
- 2) Narahashi, T., Frazier, D. T., and Moore, J. W. : Comparison of tertiary and quaternary amine local anesthetics in their ability to membrane ionic conductance. *J. Neurobiol.*, 3 : 267-276, 1972. :
- 3) Jacob, N. T., and Wood, D. R. : The interaction between procaine, cocaine, adrenarine and prostigmine on skeletal muscle. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 82 : 63-73, 1944.
- 4) Furukawa, T. : Properties of the procaine end-plate potential. *Jpn. J. Physiol.*, 7 : 199-212, 1957.
- 5) Del Castillo, J., and Katz, B. : A study of curare action with an electrical micromethod. *Proc. Roy. Soc. (Lond) ser. B.* 146 : 39-356, 1957.
- 6) Maeno, T., and Edward, C. : An analysis of the procaine end-plate potential. *Federation Proc.*, 24 : 649, 1965.
- 7) Maeno, T., Edward, C., and Hashimura, S. : Difference in effects on end plate potentials between procaine and lidocaine as revealed by voltage-clamp experiments. *J. Neurophysiol.*, 24 : 32-36, 1971.
- 8) Steinbach, A. B. : Alteration by Xylocaine (lidocaine) and its derivatives of the time course of the endplate potentials. *J. Gen. Physiol.*, 52 : 144-161, 1968.
- 9) Steinbach, A. B. : A kinetic model for the action of Xylocaine on receptors for the acetylcholine. *J. Gen. Physiol.*, 52 : 162-180, 1968.
- 10) Kordas, M. : The effect of procaine on neuromuscular transmission. *J. Physiol.*, 209 : 689-699, 1970.
- 11) Neher, E., and Sakman, B. : Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibers. *Nature.*, 260 : 779-802, 1976.
- 12) Neher, E., and Steinbach, J. H. : Local anesthetics transiently block currents through single-receptor channels. *J. Physiol.*, 277 : 153-176, 1978.
- 13) Sasaki, K., Matsumoto, M., Somei, K., Shozushima, M., and Sato, M. : Selective blocking effect of lidocaine on acetylcholine-induced excitatory and inhibitory responses of Aplysia ganglion cells. *Neurosci. Letters. Suppl.*, 6 : S-68, 1981.
- 14) Somei, K., Takashima, K., Shozushima, M., and Sato, M. : The effect of pentobarbital-sodium and diazepam on GABA-induced excitatory and inhibitory responses of Aplysia ganglion cells. *Neurosci. Letter. Suppl.*, 9 : S-74, 1982.
- 15) Yarowsky, P. J., and Carpenter, D. O. : Receptor for gamma-aminobutyric acid (GABA) on Aplysia neurons. *Brain Res.*, 144 : 75-94, 1978.
- 16) Macdonald, R., and Barker, J. L. : Benzodiazepines specifically modulate GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian neurones. *Nature.*, 271 : 563-564, 1978.
- 17) Macdonald, R., and Barker, J. L. : Different actions anticonvulsants and anesthetic barbiturates revealed by use of cultured mammalian neurons. *Science.*, 200 : 757-777, 1978.
- 18) Macdonald, R., and Barker, J. L. : Enhancement of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons : A common mode of anticonvulsant action. *Brain Res.*, 167 : 323-336, 1979.
- 19) Macdonald, R., and Barker, J. L. : Anticonvulsant and anesthetic barbiturates : Different postsynaptic actions in cultured mammalian neurons. *Neurology.*, 29 : 432-447, 1979.
- 20) Barker, J. L., and Ransom, B. R. : Pentobarbitalone pharmacology of mammalian central neurons grown in tissue culture. *J. Physiol.*, 280 : 355-372, 1978.
- 21) Barker, J. L., and Mcburney, R. N. : Phenobarbitalone modulation of post-synaptic GABA receptor function on cultured mammalian neurons. *Proc. R. Soc. Lond.*, 206 : 319-327, 1979.
- 22) Chase, T. N., and Walters, J. R. : GABA in nervous system function (Roberts, E., Chase, T. N., and Tower, D. B., eds) pp 491-513, *Raven Press. New York*, 1976.
- 23) Tower, D. B. : GABA in nervous system function (Roberts, E., Chase, T. N., and Tower, D. B., eds) pp 461-478, *Raven Press. New York*, 1976.
- 24) Choi, D. W., Farb, D. H., and Fischbach, G. D. : Chlorodiazepoxide selectively augments GABA action in spinal cord cell culture. *Nature.*, 269 :

- 342-344, 1977.
- 25) Ransom, B., and Barker, J. L. : Pentobarbital selectively enhances GABA-mediated post-synaptic inhibition tissue cultured mouse spinal neurons. *Brain Res.*, 114 : 530-535, 1976.
- 26) Schultz, D. W., and Macdonald, R. : Barbiturate enhancement of GABA-mediated inhibition of chloride ion conductance : correction with anti-convulsant and anesthetic actions. *Brain Res.*, 209 : 177-188, 1981.
- 27) Sato, M., Austin, G., Yai, H., and Maruhashi, J. : The ionic permeability changes during acetylcholine-induced responses of *Aplysia* ganglion cells. *J. Gen. Physiol.*, 51 : 321-345, 1968.
- 28) Matsumoto, M., Sasaki, K., Somei, K., and Sato, M. : Effects of onium derivatives on Na^+ , Cl^- , and K-dependent acetylcholine receptors. *Jpn. J. Physiol.*, 30 : 729-742, 1980.
- 29) Matumoto, M., Sasaki, K., Somei, K., and Sato, M. : Dose-inhibition curve and its application to the analysis of ACh-receptor activity. *Jpn. J. Physiol.*, 30 : 743-750, 1980.
- 30) Tsujimoto, A., and Ikeda, M. : Mechanisms local anesthetics seizures. *Jpn. J. Anesthesiol.*, 28 : 1-10, 1979.
- 31) Nicholl, R. A. : Pentobarbital : Action on frog motoneurons. *Brain Res.*, 96 : 119-123, 1975.
- 32) Nicholl, R. A., and Wojtowicz, J. N. : The effects of pentobarbital and related compounds on frog motoneurons. *Brain Res.*, 191 : 225-237, 1980.
- 33) Somei, K., Matsumoto, M., Shozushima, M., Takashima, K., and Sato, M. : The effect of pentobarbital-sodium and diazepam on the post-synaptic receptor activities of various types. *J. Physiol. Soc. Japan.*, 44 : 358, 1982.