

論文内容の要旨

舌動脈血管平滑筋に対するデクスメドトミジン塩酸塩の作用について
(岩手医科大学歯学雑誌 第 43 巻、第 1 号、平成 30 年 4 月掲載予定)

ちくだ まみ
筑田 真未

I. 研究目的

超高齢社会において、歯科医師は合併疾患を複数有する患者を診療していかなければならない。現在のアドレナリン含有局所麻酔薬の使用によって異常な血圧上昇をきたすことにより心疾患の増悪や脳血管障害などの偶発症を起こしかねない。それらの偶発症を未然に防ぐためにアドレナリンに代わる循環動態変化のより少ない局所麻酔薬添加薬が必要と考えられ、デクスメドトミジン塩酸(Dex)が注目されている。Dex は歯科用局所麻酔薬への新しい添加薬として注目され多くの臨床的研究が遂行されているが、顎顔面領域の動脈における Dex の作用およびその作用機序について検討されていない。そこで今回、顎顔面領域の主要動脈の一つである舌動脈血管平滑筋に対する Dex の作用およびその作用機序を解明することを目的とした。

II. 研究方法

屠殺ブタ（月齢 6 カ月）の舌から直径 1~2 mm の舌動脈を摘出し、長さ 2~3 mm に切断した後、血管内皮を剥離し反転して内膜側を外側にした舌動脈血管平滑筋の輪状標本を作製した。Ca²⁺感受性色素 Fura-2/AM を負荷した標本を細胞内カルシウムイオン測定装置の恒温槽内（1.0 ml）に設置した酸素 95%と二酸化炭素 5%混合ガスのバブリング下で Hanks component solution 溶液を 30 分間灌流した後各種刺激薬を投与し、その際に発生する等尺性収縮張力(tension)と細胞内カルシウムイオン([Ca²⁺]_i)動態を同時測定し検討を行った。

III. 研究成績

1. Dex は、添加濃度が上昇するに伴い舌動脈血管平滑筋の 60 mM KCl による収縮張力を増加させ、5×10⁶M 以上の濃度で有意差がみられた。イミダゾリンは、添加濃度の上昇に伴い、60 mM KCl による収縮張力を増加させたが有意差はみられなかった。[Ca²⁺]_iは Dex, イミダゾリンの添加濃度の上昇に伴い増加傾向を示したが、有意差はみられなかった。
2. 各種 受容体拮抗薬であるヨヒンビン、ラウオルシン、プラゾシン単独投与では、60 mM KCl 刺激による収縮張力および[Ca²⁺]_iの増加に有意差は認められなかった。Dex 添加 60 mM KCl 刺激による収縮張力の増加はヨヒンビンとラウオルシンによって有意に抑制された。プラゾシンでは有意差は認められなかった。[Ca²⁺]_iは、Dex, ヨヒンビン、ラウオルシンおよびプラゾシンで有意な変化はみられなかった。
3. Dex, イミダゾリン, ヨヒンビン, ラウオルシンはアドレナリンによる収縮張力と[Ca²⁺]_iの増加をいずれも濃度依存性に抑制した。
4. 細胞内貯蔵部位を枯渇した状態で、Dex を添加したアドレナリン Ca²⁺-in 溶液を投与すると収縮張力および[Ca²⁺]_iはコントロールと同様に収縮張力および[Ca²⁺]_iは緩徐に増加したのち一定値で持続相がみられたが、その最大値は有意に抑制された。
5. Ca²⁺が細胞内貯蔵部位には存在するが、細胞外液に Ca²⁺が存在しない状態では、Dex 添加アドレナリンとヒスタミンを投与すると収縮張力および[Ca²⁺]_iはコントロールと同様の変化を示すものの、その最大値は有意に抑制された。Dex 添加カフェインを投与するとコントロールと同様の変化がみられたが、収縮張

力および $[Ca^{2+}]_i$ の変化に影響を及ぼさなかった。

IV. 考察及び結論

ブタ舌動脈血管平滑筋で, Dex は高 KCl の脱分極刺激による収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ を添加濃度の増加に伴って増加させ, アドレナリンの受容体刺激による収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ の増加を濃度依存性に抑制した. このことから収縮張力の増大には $[Ca^{2+}]_i$ が関与していることが示唆された. Dex は細胞外から細胞内への Ca^{2+} 流入機構である受容体活性化 Ca^{2+} チャネル (RACC) を抑制した. 細胞内貯蔵部位からの細胞内への Ca^{2+} 放出機構であるホスファチジルイノシトールリン脂質(PI)代謝回転で生じるイノシトール-1,4,5-三リン酸(IP3)刺激による Ca^{2+} 放出 (IICR) を抑制したが, 細胞外からの Ca^{2+} の流入による細胞内 Ca^{2+} 誘導性 Ca^{2+} 放出 (CICR) は抑制しなかった. 今回 Dex の舌動脈血管平滑筋に対する作用および作用機序について収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ 変化から検討し, 口腔内主要動脈の一つである舌動脈血管平滑筋に対する Dex の作用と作用機序を解明したことは, Dex 添加局所麻酔薬の創薬に対する一助となり得る.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 千葉 俊美 (口腔医学講座 関連医学分野)
副査 教授 佐藤 健一 (口腔顎顔面再建学講座 歯科麻酔学分野)
副査 教授 石崎 明 (生化学講座 細胞情報科学分野)

本研究では, 舌動脈血管平滑筋に対するデクスメトミジン塩酸(Dex)の作用および作用機序を解明することを目的とし, ブタ舌動脈血管平滑筋の輪状標本を作製し, 恒温槽内で各種刺激薬を投与することで発生する等尺性収縮張力(tension)と細胞内カルシウムイオン($[Ca^{2+}]_i$)動態を同時測定し, 以下の研究結果を得た.

1. Dex は, 添加濃度が上昇するのに伴い舌動脈血管平滑筋の 60 mM KCl による収縮張力を増加させ, 5×10^{-6} M 以上の濃度で有意差がみられた. イミダゾリンは, 添加濃度の上昇に伴い, 60 mM KCl による収縮張力を増加させたが有意差はみられなかった. $[Ca^{2+}]_i$ は Dex, イミダゾリンの添加濃度の上昇に伴い増加傾向を示したが, 有意差はみられなかった.
2. 各種 受容体拮抗薬であるヨヒンビン, ラウオルシン, プラゾシン単独投与では, 60 mM KCl 刺激による収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ の増加に有意差は認められなかった. Dex 添加 60 mM KCl 刺激による収縮張力の増加はヨヒンビンとラウオルシンによって有意に抑制された. プラゾシンでは有意差は認められなかった. $[Ca^{2+}]_i$ は, Dex, ヨヒンビン, ラウオルシンおよびプラゾシンで有意な変化はみられなかった.
3. Dex, イミダゾリン, ヨヒンビン, ラウオルシンはアドレナリンによる収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ の増加をいずれも濃度依存性に抑制した.
4. 細胞内貯蔵部位を枯渇した状態で, Dex を添加したアドレナリン Ca^{2+} -in 溶液を投与すると収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ はコントロールと同様に収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ は緩徐に増加したのち一定値で持続相がみられたが, その最大値は有意に抑制された.
5. Ca^{2+} が細胞内貯蔵部位には存在するが, 細胞外液に Ca^{2+} が存在しない状態では, Dex 添加アドレナリンとヒスタミンを投与すると収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ はコントロールと同様の変化を示すものの, その最大値は有意に抑制された. Dex 添加カフェインを投与するとコントロールと同様の変化がみられ, 収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ の変化に影響を及ぼさなかった.

これらの結果より以下のような考察がなされた。

1. ブタ舌動脈血管平滑筋で、Dex は高 KCl の脱分極刺激による収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ を添加濃度の増加に伴って増加させ、アドレナリンの受容体刺激による収縮張力と $[Ca^{2+}]_i$ の増加を濃度依存性に抑制したことから収縮張力の増大には $[Ca^{2+}]_i$ が関与していることが示唆された。
2. Dex は細胞外から細胞内への Ca^{2+} 流入機構である受容体活性化 Ca^{2+} チャンネル (RACC) を抑制した。
3. 細胞内貯蔵部位からの細胞内への Ca^{2+} 放出機構であるホスファチジルイノシトールリン脂質 (PI) 代謝回転で生じるイノシトール-1, 4, 5-三リン酸 (IP3) 刺激による Ca^{2+} 放出 (IICR) を抑制したが、細胞外からの Ca^{2+} の流入による細胞内 Ca^{2+} 誘導性 Ca^{2+} 放出 (CICR) は抑制しなかった。

試験・試問結果の要旨

Dex の舌動脈血管平滑筋に対する作用および作用機序について収縮張力および $[Ca^{2+}]_i$ 変化から検討し、RACC, IICR, CICR に対する Dex の各種薬剤投与における作用について試問し、適切な回答を得た。学位に値する学識を有することを認めた。

参考論文

1. 周術期の抗血栓療法をヘパリンに置換した口 日本歯科麻酔学会雑誌 平成 30 年 1 月
腔外科手術 10 症例の検討 第 46 巻 1 号 掲載予定
(筑田 真未 他 9 名と共著)