

論文の内容の要旨

1 目的

全身麻酔は意識・記憶・痛覚を抑制するがその構造薬理作用ともに多種多様である。麻酔薬の主な分子標的は細胞膜上に存在する γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutyric acid : GABA)_A受容体と N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartic acid: NMDA) 受容体であると言われている。しかしながら、どのようなメカニズムで細胞応答をもたらすのかは明らかではない。本研究では細胞内伝達経路の中でも、神経細胞において重要な役割を示唆されている、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼファミリーに属する細胞外シグナル調節キナーゼ (extracellular signal- regulated kinase: ERK) に着目した。全身で ERK1 が欠損した *Erk1* 標的遺伝子欠損マウス (*Erk1* KO マウス) と中枢神経系において ERK2 が欠損した *Erk2* 条件的標的遺伝子欠損マウス (*Erk2* CKO マウス) を用いて、麻酔作用における ERK1 と ERK2 の役割を生体において直接的に評価し、麻酔作用における ERK 経路の役割を解明することを目的とした。

2 対象並びに方法

はじめに *Erk1* KO マウス, *Erk2* CKO マウスを用いて静脈麻酔薬 (プロポフォール, ペントバルビタール, ケタミン) 投与後の正向反射消失 (Loss Of Righting Reflex: LORR) 到達時間および LORR 持続時間と, 吸入麻酔薬 (セボフルラン) における LORR 濃度と最小肺胞内濃度 (Minimum Alveolar Concentration: MAC) を測定した。次に, シナプス前ニューロンから放出される神経伝達物 GABA の量を評価するため, *Erk2* CKO マウス及びコントロールマウスの脳・脊髄組織の GABA 量及び脳スライス切片放出 GABA 量を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。統計学的解析は Student's t-test を用いて検定し平均値 $\pm$ 標準誤差で表した。

3 成績

プロポフォール, ペントバルビタール, ケタミンでは *Erk1* KO マウスと比較して *Erk2* CKO マウス特異的に LORR 持続時間の延長を認めた。LORR 持続時間の延長は, され, また *Erk2* CKO マウスとコントロールマウスの脳・脊髄組織及び脳スライス切片で GABA の量に差を認めなかったことから, 神経伝達物質の量にも起因しないことが確認された。

4 考察

ERK が記憶・学習メカニズムに重要であることが報告されているが, ERK1/2 と麻酔作用の関係はいまだ報告されておらず, 本研究によりその関係が一部明らかとなった。静脈麻酔薬では中枢神経の ERK2 が麻酔作用に重要な役割を果たしていると考えられた。また, 吸入麻酔薬であるセボフルランでは脳・脊髄に対する作用機序において ERK1 と ERK2 の関与は少ないと考えられた。

MEK 阻害薬を用いた研究で認めた LORR 持続時間の延長は詳細な作用機序は不明

であるが、時間的観点からみて遺伝子発現によらない ERK による細胞質タンパクへの直接的な作用機序の存在が示唆された。ERK の GABA_A 受容体に対する直接的な作用については、ERK が GABA_A 受容体 $\alpha 1$ サブユニットの T375 に存在する ERK リン酸化部位に作用して GABA_A 受容体を抑制しているとの報告があるが、詳細な作用機序は明らかとなっておらず今後の課題である

5 結 論

- 1) 中枢神経における静脈麻酔薬の作用機序及びその制御において、細胞内情報伝達機構が重要な役割を果たしている。
- 2) ERK は静脈麻酔薬の作用を抑制する方向に働き、ERK の活性化を抑制すると麻酔薬の作用は増強する。
- 3) これらの作用は ERK2 が主導的な役割を果たしているのに対し、ERK1 の関与は少ない。