

| 指 導 教 授 氏 名 | 指 導 役 割 |
|-------------|------------------|
| 宮脇 卓也 印 | 実験計画の立案、実験、評価の指導 |
| 印 | |
| 印 | |

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

| 専攻分野 | 身分 | 氏名 |
|--|------|-------|
| 歯科麻酔・特別支援歯学分野 | 大学院生 | 助川信太郎 |
| <p>論 文 題 名</p> <p>Locally injected dexmedetomidine inhibits carrageenin-induced inflammatory responses in injected region (局所に注射されたデクスメドミジンはカラゲニンによって誘発された局所の炎症反応を抑制する)</p> | | |
| <p>論文内容の要旨 (2000字程度)</p> <p>【緒 言】</p> <p>デクスメドミジンは、選択的$\alpha 2$-アドレナリン受容体作動薬であり、手術後の鎮静薬として臨床使用されている。しかし、デクスメドミジンは鎮静作用以外にも鎮痛作用を有していることが知られており、さらに、局所麻酔薬に添加することによって、局所麻酔薬の麻酔効力を増強することが報告されている。近年、$\alpha 2$-アドレナリン受容体作動薬が、炎症性サイトカインなどを抑制し、抗炎症作用を有していることが報告されていることから、抗炎症を目的に局所麻酔薬の添加薬としての応用が期待できる。</p> <p>そこで、本研究は、起炎物質であるカラゲニンの投与によって誘発された局所の炎症反応に対して、局所に投与したデクスメドミジンが抑制効果を有するかどうかを検討した。</p> <p>【方 法】</p> <p>本研究は、岡山大学動物実験委員会により承認のもとに、ICRマウス (6-8週齢) を用いて行った。局所の炎症反応を誘発するために5%カラゲニンを用い、試験薬はカラゲニンと混合して後肢足蹠に皮下注射した。デクスメドミジンは最終濃度が0.01、0.1、1、10 μMとなるように準備した。対照薬として生理食塩水を用いた。</p> <p>評価項目として、注射部位の浮腫率、白血球数、および tumor necrosis factor α (TNF α) と cyclooxygenase-2 (COX-2) の産生を評価した。</p> <p>浮腫率は、試験薬を注射する前の足蹠容積に対する増加率を、注射後6時間まで測定した。注射後2時間、4時間、および6時間に注射部位の組織を摘出し、その切片をHE染色して白血球数をカウントした。また、TNF α およびCOX-2産生については、注射後4時間の注射部位の組織を摘出し、TNF α およびCOX-2抗体を用い、免疫組織染色およびウェスタンブロット法で評価した。</p> | | |

デクスメデトミジンの効果について、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体の影響について評価するために、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体作動薬であるフェニレフリンをカラゲニンに混合してその効果を調べた。

さらに、デクスメデトミジンの作用が $\alpha 2$ -アドレナリン受容体を介した作用であることを確認するために、カラゲニンとデクスメデトミジンの混合液に、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビンとを混合してその影響を評価した。

統計学的分析として、各群間における有意差検定には分散分析またはマンホイットニー検定を用い、有意水準を5%として判定した。

【結果】

1) 浮腫率

足蹠容積は、カラゲニン注射後徐々に増加し、注射後4時間から6時間にピークがみられた。デクスメデトミジンの混合によって注射後3時間から6時間に、カラゲニンで誘発された足蹠容積の増加が有意に抑制された。さらに、デクスメデトミジンは $0.01 \sim 10 \mu\text{M}$ の濃度で用量依存的に足蹠容積の増加を抑制した。フェニレフリンは足蹠容積に影響を及ぼさなかったが、ヨヒンビンはデクスメデトミジンの抑制効果を拮抗した。ヨヒンビンだけを注射した場合、足蹠容積への影響は認められなかった。

2) 白血球数

白血球数はカラゲニン注射後6時間まで徐々に増加した。カラゲニンで誘発された。デクスメデトミジンの混合によって注射後4時間と6時間に、カラゲニンで誘発された白血球数の増加が有意に抑制された。さらに、デクスメデトミジンは $0.01 \sim 10 \mu\text{M}$ の濃度で用量依存的に白血球数の増加を抑制した。フェニレフリンは白血球数に影響を及ぼさなかったが、ヨヒンビンはデクスメデトミジンの抑制効果を拮抗した。ヨヒンビンだけを注射した場合、白血球数への影響は認められなかった。

3) $\text{TNF}\alpha$ および COX-2 の産生

カラゲニン注射後4時間に摘出した注射部位の組織で、 $\text{TNF}\alpha$ と COX-2 の産生の増加がみられた。 $\text{TNF}\alpha$ および COX-2 の産生をウエスタンブロット法を用いて定量評価した結果、カラゲニンによって $\text{TNF}\alpha$ および COX-2 の産生は有意に増加し、デクスメデトミジンの混合によって有意に抑制された。この抑制効果は、ヨヒンビンによって有意に拮抗された。

【結論】

局所投与されたデクスメデトミジンはカラゲニンで誘発された局所炎症反応に対して、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体を介して抗炎症効果があることが証明された。よって、デクスメデトミジンは、抗炎症を目的に局所麻酔薬の添加薬としての有用性が示唆された。