

論文内容要旨

新生ラット摘出脳幹—脊髄標本の呼吸リズム形成に対するリルゾールの影響

【背景】リルゾール（商品名リルテック）は、持続性 Na^+ チャンネル阻害作用を有し、主にグルタミン酸による興奮毒性を抑制することで、神経細胞保護作用を発現すると考えられているが、神経バースト形成における役割は未だ解明されていない。本研究では新生ラットの摘出脳幹—脊髄標本を用いて、延髄呼吸中枢神経活動及び薬物誘発性脊髄性痙攣様活動に対するリルゾールの影響を検討した。【方法】0-3日齢ラットから脳幹脊髄を単離し酸素化人工脳脊髄液で灌流した。第4頸髄神経腹側根(C4)から呼吸性活動をモニターし、吻側腹外側延髄の吸息先行型及び吸息性ニューロンの膜電位を記録した。リルゾールを1-200 μM の濃度で15分間投与し、呼吸性神経活動に対する影響を調べた。さらに吸息先行型ニューロンにおいて、持続性 Na^+ 電流の指標であるネガティブスロープ電流を、カルシウムチャンネル及びカリウムチャンネルブロックした後、膜電位固定下で測定した。脊髄性痙攣様活動 (spinal seizure-like activity) は20 μM TBOA (グルタミン酸輸送体阻害薬) の投与あるいは10 μM bicuculline (GABA_A 受容体の競合的阻害剤) と10 μM strychnine (グリシン受容体の拮抗阻害薬) の投与により誘発させた。【結果】リルゾールにより用量依存的にC4の活動頻度(呼吸数)は抑制された。またリルゾールは吸息先行型ニューロンの駆動電位を有意に減少させたが、吸息性ニューロンにおいてはこの減少は見られなかった。高用量(100 μM)投与時、完全な呼吸活動停止が起こったが、電流パルス刺激を加え、膜を脱分極させると、活動電位は発生したが、その発火頻度は減少した。また、50 μM リルゾールは吸息先行型ニューロンのネガティブスロープ電流を抑制した。一方、低用量(10 μM)投与時、C4の呼吸活動は変化しなかったが、薬剤誘発性脊髄痙攣様活動の頻度は有意に減少した。【結論】リルゾールは新生ラット摘出脳幹—脊髄標本における呼吸活動を抑制した。今回の結果により、高用量投与時にリルゾールが少なくとも一部、吸息先行型ニューロンの持続性 Na^+ チャンネルを阻害することにより呼吸活動の抑制を引き起こすことが示唆された。一方、低用量投与では呼吸活動に影響を及ぼすことなく薬剤誘発性脊髄痙攣様活動を抑制した。このことは、リルゾールが呼吸運動などの生理的活動に影響を及ぼすことなく、過剰興奮による細胞毒性から運動ニュー

ーロンを保護することが可能であることを示唆する.

臨床薬学講座（薬物治療学） 林 思婷