

### 32. $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) レセプター, ベンゾジアゼピン (BZP) レセプター 複合体に対する局所麻酔薬の作用に関する研究

工藤 勝, 市田篤郎, 新家 昇  
(歯科麻酔)

局所麻酔薬痙攣の発現機序は局所麻酔が中枢神経の抑制機構を優先的に抑制しその結果痙攣が誘発されると考えられている。一方, BZP誘導体は抗不安, 抗痙攣, 鎮静などの作用を持っている。この作用から局所麻酔薬中毒により起こる痙攣の治療薬物として臨床で用いられるがその作用機序は明確でない。今回はラット脳より調整したシナプス膜可溶化分画を用いた実験を行った。

方法はWistar系雄性ラット (体重180~200 g) を断頭後, 摘出した全脳よりシナプス膜分画をZukinらの方法に従って調整し,  $-80^{\circ}\text{C}$ で24時間以上凍結したものを実験に供した。ラット脳シナプス膜分画の可溶化はTaguchiの方法に従った。結合実験は, 50mM Tris-citrate buffer (pH7.1), 0.4mg膜蛋白質, 1.5nM [ $^3\text{H}$ ] diazepam, 1.0nM [ $^3\text{H}$ ] flunitrazepamそして Lidocaine (HCl) 1 nM~1000nM, 0.7m l の系で行った。非特異的結合は, 10 $\mu\text{M}$  clonazepam存在下の値とし, 特異的結合は全結合から非特異的結合を引いたものとした。

この結果, 特異的結合量はdiazepam, flunitrazepamともにリドカイン 1 nM存在下でLidocaine非存在下より有意に低下した。しかし, Lidocaine1000nM存在下でもdiazepam, flunitrazepamの結合を50%までは低下させなかった。Scatchard解析によるdiazepam, flunitrazepamのKd, Bmaxは50nMLidocaine存在下において低下した。

これらのことからGABAレセプター/BZPレセプター複合体に対する局所麻酔薬の作用はBZP系薬物の結合を低下させたが50%までは低下させ得なかった。また, Lidocaine50nM存在下におけるBmaxの低下は拮抗阻害ではないことを示唆する。一方, Kdの低下からは親和性の増大も推測される。今後はアフィニティークロマト法で精製して得られるBZPレセプター画分についてLidocaineのBZP系薬物のレセプターとの結合に及ぼす作用の検討を進めるべきであろう。