

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K20033

研究課題名(和文) 糖尿病による全身麻酔薬の修飾作用の解明および安全な麻酔法の確立

研究課題名(英文) Modification of general anesthetic actions in diabetes model rats and clinical implications for anesthesia managements in diabetes patients

研究代表者

本田 康子 (Honda, Yasuko)

富山大学・附属病院・助教

研究者番号：50724572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病は末梢代謝疾患のみならず、中枢神経疾患(学習障害・認知症・うつ病など)を合併することが臨床的に知られており、発症機序として海馬ニューロンを含めた中枢神経系シナプス伝達の機能不全が示唆されている。今回我々は、糖尿病モデルラットから摘出した海馬スライス標本を用い、糖尿病による全身麻酔作用修飾機序を検討した。糖尿病モデルラットでは抑制性シナプス伝達物質(GABA)再利用の何らかの障害によりシナプス前からのGABA放出が抑制され、全身麻酔作用が不安定化したと推察された。糖尿病による全身麻酔作用の不安定化は、静脈麻酔覚醒後の興奮やせん妄に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that diabetes impairs hippocampal functions in the central nervous system. In order to demonstrate modification of general anesthetic actions in diabetes, we have studied effects of thiopental on hippocampal synaptic transmission in diabetes model rats (GK rats). The results indicated that diabetes attenuates the inhibitory neurotransmitter (GABA) due to the impairment of GABA recruitment at presynaptic terminals, suggesting that diabetes deteriorates postanesthetic cognitive dysfunction or emergence agitation in clinical anesthesia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：糖尿病 GKラット 海馬 シナプス伝達 全身麻酔薬 チオペンタール

1. 研究開始当初の背景

糖尿病は末梢代謝疾患のみならず、中枢神経疾患（学習障害・認知症・うつ病など）を合併することが臨床的に知られており、発症機序として海馬ニューロンを含めた中枢神経系シナプス伝達の機能不全が示唆されている（1）。

2. 研究の目的

これまでに我々は、海馬スライスを用いた検討から、静脈麻酔薬は抑制性介在ニューロンからの GABA 放出を促進することを明らかにした（2）。糖尿病は全身麻酔薬作用を修飾するという仮説を立て、糖尿病モデル動物を用いた電気生理学的検討を行った。

3. 研究の方法

《糖尿病モデルラット》糖尿病モデルラット（GK）は多遺伝子変異に基づくインスリン分泌不全およびインスリン抵抗性を示す2型糖尿病（NIDDM）のモデルである。4週齢以降に血糖値 200mg/dl 以上になることを確認して実験に供した。対照群としてはウイスターラット（W群）を用いた。

《脳スライス実験》8週齢のラットを麻酔した後、脳を摘出し海馬スライスを作製した。シャーフアー側枝（Sch）を電気刺激することにより、

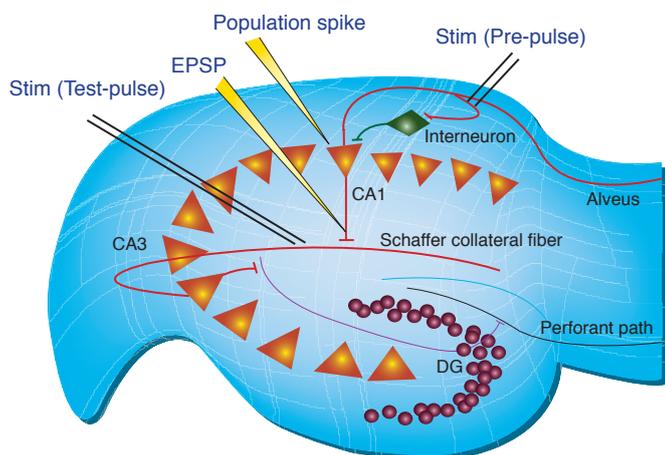


図 1. 実験の模式図。

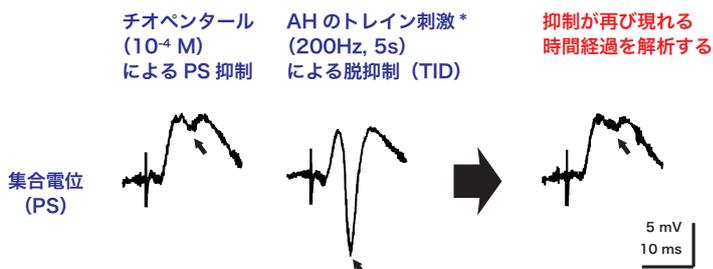


図 2. Train-Induced Disinhibition (TID)

海馬 CA1 錐体細胞の集合電位（PS）および興奮性シナプス後電位（EPSP）を誘発した。また刺激電極を海馬白板（AH）に置き、抑制性介在ニューロンを活性化した（図 1）。統計学的検定は、2-way ANOVA を用いた。

4. 研究成果

海馬 CA1 を高濃度のチオペンタール（0.1 mM）で前処置し、PS をほぼ完全に抑制した。AH にトレイン刺激（200Hz, 5s）を与えると、Train-Induced Disinhibition (TID) により PS はチオペンタール投与前値に回復する（図 2）（2）。TID 後に再び PS が抑制されるまでの時間経過を解析した結果、GK 群では C 群に比較して TID が有意（ $P=0.0001$, $n=3$ ）に遷延していた（図 3, 4）。

TID はシナプス前の抑制性伝達物質（GABA）の

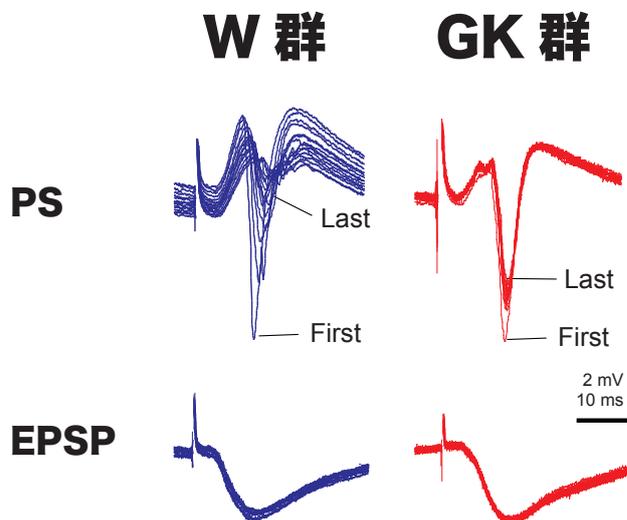


図 3. TID 後の PS の変化。

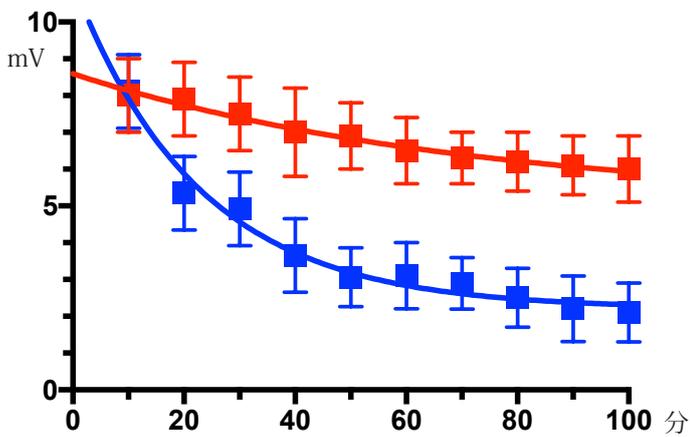


図 4. TID 後の PS の振幅の変化. 赤 = GK 群. 青 = W 群.

一時的な枯渇により生じるが、C 群では GABA の再取り込みにより再び PS 抑制が認められるようになる (2)。一方、GK 群では GABA recruitment の何らかの障害によりシナプス前からの GABA 放出が抑制され、TID が遷延したと推察された。

TID の遷延は、海馬シナプス伝達の過剰興奮をきたす。糖尿病による TID の遷延は、静脈麻酔覚醒後の興奮やせん妄に關与する可能性が示唆された (図 5)。

(参考文献)

1. Stranahan A, et al. Nature Neurosci 2008; 11:309
2. 廣田弘毅, 佐々木利佳. 臨床麻酔 2013; 37:603

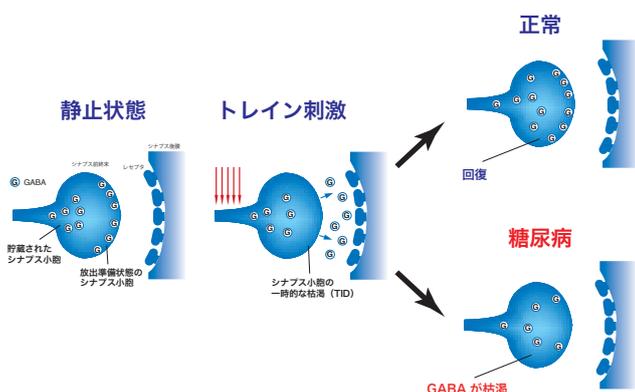


図 5. 糖尿病による TID の遷延は、静脈麻酔覚醒後の興奮やせん妄に關与する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

本田康子, 吉田 仁, 荒井理歩, 長岡治美, 片岡久嗣, 那須倫範. 小児気管支炎カルチノイド摘出術の麻酔導入時に治療に抵抗する重度の気管支攣縮をきたし換気不能となった 1 例. 日本臨床麻酔学会誌 2015;35; 719-723

[学会発表] (計 3 件)

1. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章. 統合失調症は静脈麻酔薬による GABA 放出作用を減弱する一統合失調症モデルラットの海馬 / 扁桃体スライスにおける電気生理学的検討一. 第 64 回日本麻酔科学会. 2017 年 6 月 (神戸)
2. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章. 糖尿病は静脈麻酔薬による GABA 放出作用を減弱する一糖尿病モデルラットの海馬スライスにおける電気生理学的検討一. 第 64 回日本麻酔科学会. 2018 年 5 月 (横浜)
3. 亀山暁世, 本田康子, 小林慶, 青木優太, 佐々木利佳, 山崎光章. 麻酔導入後に広範型肺血栓塞栓症を発症し, 早期の診断と治療で救命し得た 1 症例. 日本心臓血管麻酔学会. 2015 年 10 月 (福岡)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本田 康子 (HONDA, Yasuko)

富山大学・附属病院・助教

研究者番号：50724572

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者