

令和 2 年 5 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10930

研究課題名(和文)薬物生体相互作用の多次元行列を用いた解析による、新薬力学モデルの開発

研究課題名(英文)The new pharmacodynamic model using matrix analysis for interaction of drugs

研究代表者

足立 裕史 (Adachi, Yushi)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80420355

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：これまでの単一薬物に関する静的な薬物動態学から、麻酔とその深度に関して、複数の薬物の相互作用が経時的に変化する過程を検証し、動物実験を通じて結果を示した。特徴のある薬物を組み合わせる事により、全く新しい、臨床的にも望ましい特性を現す薬物の組み合わせを発見し、その薬物動態を俯瞰する事が出来た。また、麻酔作用の拮抗に関する見解を得る事に成功した。引き続き、詳細なデータの解析を行って、モデルの精度を高めたい。今後、臨床応用し得る可能性を提案し、概念について、診療の現場でも応用を図れる事が出来ると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物実験による研究であるが、in vivoの実験であり、成果は臨床応用に用い得る可能性が高い。主として麻酔薬を対象とした研究であったが、他の分野に於いても、多くの薬物の組み合わせに関して、広く応用が可能と考えられる。近年問題となっている、急性期、集中治療の領域に於ける認知機能の障害、譫妄の発症予防に関しても、予防的な治療戦略を立てる際に有効である。国際学会でも発表を継続し、高い評価を得て来た。今後、更に概念を発展させて、医療の安全性、確実性、効率性に寄与出来るを考える。

研究成果の概要(英文)：We developed a factor of the new pharmacodynamic model concerning to drug interaction over time. From the static pharmacokinetics of a single drug up to now, the process in which the interaction of multiple drugs changes with time was verified, and the results were shown through animal experiments. By combining unique drugs, we were able to discover a completely new and clinically desirable drug combination, and have an overview of its pharmacokinetics. In the future, we will propose the possibility of clinical application and apply the concept to clinical practice.

研究分野：麻酔科学、生理学、薬理学

キーワード：相互作用 薬物動態学 生理学

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔という医療行為は外科手術の基礎として 170 年以上にわたる歴史を持ち、全世界に普及している技術である。しかし、この際に使用される麻酔薬の作用機序解明には遠く至らないままである(Harmeroff SR, 2006)。一方で、投与した薬物の効果を観察する薬物動態学に対する理解は、近年のコンピューターの劇的な高性能化によってシミュレーションの精度が飛躍的に高まり、特に薬力学的な血中濃度のコントロールに関しては大きな成果を挙げつつある。

我々はこれまで、各種麻酔薬が中枢神経系の神経伝達に及ぼす影響を、ラットを用いた *in vivo* マイクロダイアリシス実験法により検討してきた。ドパミン(Adachi YU et al, 2005)や一酸化窒素(Kimura-Kuroiwa K et al, 2012a)を中心に麻酔薬が神経伝達物質の放出、再吸収、代謝に与える影響を研究し、複雑な神経伝達系の変化を捉えてきた。この一連の実験の中で、麻酔薬の神経伝達に及ぼす影響を大きく変化させ、修飾する生体因子を多数確認した(Adachi YU et al, 2008)。そして、麻酔作用発現に関連する生体側の因子を、“眠り”として現れる麻酔作用から逆演算的に分解して追求する手法を用いて明らかにし(Adachi YU et al, 2006)、ひいては全身麻酔の作用機序に迫り得る可能性がある事を見出した(Kimura-Kuroiwa K, et al, 2012b)。

特に前回の研究の後半に、従来は単に麻酔薬の溶媒と考えられてきた、本来体内にも栄養素として生理的に存在する脂肪分を豊富に含んだ製剤等が、静脈麻酔薬の作用を減弱する現象を世界で初めて発見して(Adachi YU et al, 2014, Euroanaesthesia 2015, American Society of Anesthesiologist Annual Meeting 2015)、この変化が単純な薬物の血中濃度とは無関係に生じている可能性を報告した。この現象は、60 年近く前に提唱され、以後顧みられなくなった、麻酔薬の oil/gas partition coefficient の影響に関する真の機序解明にも手掛かりを与える。

これまでの成果を踏まえると、用いる薬物の種類、投与の時間的設定の変化幅を広げる事で、薬物の作用発現を調節している未知の因子を極限まで明らかにし得ると考えられ (Adachi YU, et al. 2013. Hendrickx JF et al, 2008)、麻酔薬の直接的な作用機序解明、作用される生体側の受動的な因子解明に大きな手掛かりを得られると予測した。

2. 研究の目的

我々は本来薬理学的作用を持たないと考えられてきた脂肪製剤が特定の麻酔薬の作用を著しく減弱するという現象を世界で初めて発見した。これまでの研究において、「麻酔作用は各薬物が相互作用する中で因子としての総計がベクトル積となって発現する」との仮説を立て、その根拠となる現象の一つずつ明らかにしてきたが、薬物の作用に関しては、血中濃度の単純な変化の他、脂肪成分の様にもともと生体側に存在する物質が、従来考えられていたよりも遥かにダイナミックに変化する生理学、生化学的因子として、薬力学に大きな影響を持っているとの推論に至った。本研究では複数の薬物の相互作用を短い時間軸の中で連続的に測定、解析し、薬物作用を予測する新しい薬力学モデルを開発して、ひいては全身麻酔の作用機序解明の手掛かりを得る事を目指した。

麻酔科学、薬理学の領域に於いてこれまでも相互作用を表現する薬力学モデルは多数存在したが、大部分は 2 つの薬物の間の解析に留まっており、複数種の薬物、さらには生体側因子、時間的特性までを次元として包括したモデルは存在しない。

本研究の目的は

- 従来知られていた狭い範囲での薬物相互作用の理論を広く拡張
 - これまでの量反応曲線の関数を一般的な条件下に展開する新しい薬力学モデルを開発
 - 各種相互作用を最大限に活用した最適な薬物投与を可能にする事、新しい薬物を創薬に集約される。以上は全くの新しい試みであり、同様の研究の先例は無い。
- この過程を通じ、薬物の作用発現に重要な未知の因子を発見する事で、未だに解明が進んでいない麻酔薬の作用が経時的に変化する機序に関して、新しい知見が得られると予測した。

3. 研究の方法

A. 麻酔薬単独、又は全身麻酔薬と各種の溶媒となる生理的物質を、濃度を割り振って投与した。就眠は正向反射の消失で評価し、消失までの時間を作用発現時間、反射の再出現までの時間を麻酔時間とした。就眠した動物数の率を算出してプロビット分析し、50%効果量を算出し、経過時間を独立変数因子として加えたモデルを作成した。

B. ラットを麻酔して外科的に頭部電極を装着し、覚醒、回復させた後、脳波を測定しながら全身麻酔薬と各種の溶媒となる生理的物質を、濃度を割り振って投与した。投与量毎の脳波の変化を測定し、バイスペクトラルインデックス値、トータルパワー値を麻酔作用効果とし、薬物投与後の経過時間を独立変数因子として加えてモデルを作成した。ラットの実験に於いては、投与薬物の血中濃度測定を行い、量反応曲線に関するモデルの精度を飛躍的に高める解析を行い、現在も作業中である。

4 . 研究成果

今回の研究では、薬物の相互作用のみならず、脳波を連続的に測定、解析しながら、これを総体的な作用の変化と捉え、相互作用が経時的にも動的に変化する過程について、その手掛かりを得る事が出来た。従来の単純な薬力学、薬物動態学に於いては、相互作用はある特定の時点での関係をシミュレーションするだけであったが、今回の研究から、より複雑な系が存在し、それぞれの因子を十分に特定し、多元的に再計算する事で、新しい次元での薬物動態モデルを作成できる可能性が示された。

また、薬物の効果、作用に注目する薬物動態学に於いては、経時的な変化の中に、生理学的なパラメーター自体の変化、例えば、呼吸、循環、代謝の変動が影響を与えていて、相互作用を示す個々の薬物に対する生理学的パラメーターの影響は異なる事から、それぞれの及ぼす生理学的変化が、更に他方の薬物動態、作用を変化させている関係があると推測されるが、その一部を示す事が出来た。これは、当然に予想されている事象である一方、具体的な作用の変化として証明されたケースがほとんど皆無で、本研究の発見の1つと考えられる。

今後は、研究の知見を広く臨床と言う医療現場でも応用出来る様に、更に解析を進めて成果を報告したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Taharabaru Saori, Satomoto Maiko, Tamura Takahiro, Adachi Yushi	4. 巻 67
2. 論文標題 Smaller effect of propofol than sevoflurane anesthesia on dopamine turnover induced by methamphetamine and nomifensine in the rat striatum: an in vivo microdialysis study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Anim	6. 最初と最後の頁 147-53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamura T, Kitamura K, Yokota S, Ito S, Shibata Y, Adachi YU, Nishiwaki K	4. 巻 43
2. 論文標題 Reply to Drs El-Boghdadly and Elsharkawy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reg Anesth Pain Med	6. 最初と最後の頁 558-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Kinoshita H, Makita K	4. 巻 67
2. 論文標題 Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Anim	6. 最初と最後の頁 193-200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Makita K	4. 巻 30
2. 論文標題 Neonatal Sevoflurane Exposure Induces Adulthood Fear-induced Learning Disability and Decreases Glutamatergic Neurons in the Basolateral Amygdala.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J neurosurg Anesthesiol	6. 最初と最後の頁 59-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Adachi Y, Mizutani T, Taharabaru S, Satomoto M, Tamura T, Nishiwaki K	4. 巻 35 (e-supple 56)
2. 論文標題 Supplemental administration of droperidol shortened the time of recovery from general anaesthesia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Anaesthesiol	6. 最初と最後の頁 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Adachi Y, Takeda M, Maeda S, Yokoyama Y, Satomoto M, Nishiwaki K	4. 巻 35 (e-supple 56)
2. 論文標題 Bispectral Index and encephalogram monitoring in rats during dexmedetomidine infusion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Anaesthesiol	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Adachi Yushi U, Satomoto Maiko, Nishiwaki Kimitoshi	4. 巻 126
2. 論文標題 Rapid Fluid Infusion and Depth of Anesthesia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 985 ~ 986
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000001577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taharabaru S, Satomoto M, Tamura T, Adachi YU	4. 巻 in press
2. 論文標題 Smaller effect of propofol than sevoflurane anesthesia on dopamine turnover induced by methamphetamine and nomifensine in the rat striatum: an in vivo microdialysis study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Anim	6. 最初と最後の頁 147-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.17-0092	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satomoto Maiko, Sun Zhongliang, Adachi Yushi U., Kinoshita Hiroyuki, Makita Koshi	4. 巻 67
2. 論文標題 Sevoflurane preconditioning ameliorates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 193 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.17-0102	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sun Zhongliang, Satomoto Maiko, Adachi Yushi U, Makita Koshi	4. 巻 70
2. 論文標題 Apocynin preserves glutamatergic neurons in the basolateral amygdala in mice with neonatal sevoflurane exposure	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Korean J Anesthesiol	6. 最初と最後の頁 335 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4097/kjae.2017.70.3.335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satomoto Maiko, Sun Zhongliang, Adachi Yushi U, Makita Koshi	4. 巻 30
2. 論文標題 Neonatal Sevoflurane Exposure Induces Adulthood Fear-induced Learning Disability and Decreases Glutamatergic Neurons in the Basolateral Amygdala	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosurg Anesthesiol	6. 最初と最後の頁 59-64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ANA.0000000000000387	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Adachi YU, Satomoto M, Nishiwaki K	4. 巻 126
2. 論文標題 Rapid fluid infusion and depth of anesthesia.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 985-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/ALN.0000000000001577	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satomoto M, Adachi YU, Makita K	4. 巻 70
2. 論文標題 A low dose of droperidol decreases the desflurane concentration needed during breast cancer surgery: a randomized double-blinded study.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Korean J Anesthesiol	6. 最初と最後の頁 27-32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4097/kjae.2017.70.1.27	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Satomoto M, Sun Z, Adachi YU, Makita K	4. 巻 2016
2. 論文標題 Sugammadex-Enhanced Neuronal Apoptosis following Neonatal Sevoflurane Exposure in Mice.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Anesthesiol Res Pract	6. 最初と最後の頁 9682703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2016/9682703	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sun Zhongliang, Satomoto Maiko, Adachi Yushi U, Makita Koshi	4. 巻 72
2. 論文標題 Blood?brain barrier disruption caused by neonatal sevoflurane-induced depends on exposure time and is reversible in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Korean Journal of Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 389-391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4097/kja.d.19.00029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa Mayuko, Sato Aiji, Okumura Yoko, Hashimoto Mayumi, Tachi Naoko, Adachi Yushi, Okuda Masahiro	4. 巻 19
2. 論文標題 The effect of various dilute administration of rocuronium bromide on both vascular pain and pharmacologic onset: a randomized controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12871-019-0743-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Higashi Michiko, Tamura Takahiro, Adachi Yushi U	4. 巻 5
2. 論文標題 Prolonged neuromuscular blockade by non-depolarizing neuromuscular blocking agents	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-019-0253-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計15件(うち招待講演 0件/うち国際学会 15件)

1. 発表者名 Adachi YU, Echizen M, Taharabaru S, Higashi M, Tamura T, Satomoto M
2. 発表標題 Dopamine D2-receptor antagonist-induced electroencephalographic change is independent from the depth of general anesthesia using sevoflurane.
3. 学会等名 Annual Meeting, American Society of Anesthesiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Echizen M, Miyajima M, Satomoto M, Adachi YU, Matsushima M
2. 発表標題 Prediction for development of delirium in intensive care unit using bedside Bispectral index monitoring.
3. 学会等名 Annual Meeting, American Society of Anesthesiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Echizen M, Miyajima M, Satomoto M, Adachi YU, Matsushima E
2. 発表標題 Predicting postoperative delirium risk based on preoperative electrocardiogram analysis.
3. 学会等名 Annual Meeting, American Society of Anesthesiology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Adachi YU, Taharabaru S, Satomoto M, Nisiwaki K
2. 発表標題 Bispectral Index monitoring in rats during intravenous propofol anaesthesia
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taharabaru S, Adachi YU, Satomoto M, Nisiwaki K
2. 発表標題 Bispectral Index monitoring in rats during sevoflurane anaesthesia
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ailing Zhang, M.D., Maiko Satomoto, M.D., Zhngliang Sun, M.D., Chenmin Li, M.D., Yushi U. Adachi, M.D., Kimitoshi Nishiwaki, M.D
2. 発表標題 2% Sevoflurane Influenced Blood-Brain-Barrier Opening And Integrity in Neonatal Mice
3. 学会等名 Anesthesiology annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Chenmin Li, M.D., Maiko Satomoto, M.D., Zhngliang Sun, M.D., Ailing Zhang, M.D., Yushi U. Adachi, M.D., Kimitoshi Nishiwaki, M.D
2. 発表標題 Apocynin Preserves Glutamatergic Neurons In The Basolateral Amygdala In Mice With Neonatal Sevoflurane Exposure
3. 学会等名 Anesthesiology annual meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Adachi YU, Shiota N, Satomoto M, Nakazawa K, Makita K
2. 発表標題 Nitrous oxide reduced a required dose of remifentanil during low flow sevoflurane anesthesia.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Saori Taharabaru, Maiko Satomoto, Yushi Adachi, Kimitoshi Nishiwaki
2. 発表標題 Bispectral Index monitoring in rats during sevoflurane anaesthesia.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yushi Adachi, Saori Taharabaru, Maiko Satomoto, Kimitoshi Nishiwaki
2. 発表標題 Bispectral Index monitoring in rats during intravenous propofol anaesthesia.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taharabaru S, Adachi YU, Sakaguchi K, Hibi H, Sato Boku A, Okuda M
2. 発表標題 Unrecognized Increases in Midazolam Concentration after Intermittent Administrations for Dental Patients under Sedation.
3. 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Taharabaru S, Adachi YU, Sakaguchi K, Hibi H, Sato Boku A, Okuda M
2 . 発表標題 The low flow oxygen inhalation using conventional nasal cannula effectively prevents hypoxia during dental treatment under sedation by dexmedetomidine.
3 . 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Adachi YU, Katoh Y, Kuroiwa K, Satomoto M, Tamura T, Sato-Boku A
2 . 発表標題 Dopaminergic pathway modifies anaesthetic properties of propofol: in vivo animal experiments.
3 . 学会等名 Euroanaesthesia 2019 (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Adachi YU, Higashi M, Taharabaru S, Kuroiwa KK, Tamura T
2 . 発表標題 Midazolam-induced Electroencephalographic Change is Not Fully Antagonized by Flumazenil During Propofol Anesthesia in Rats.
3 . 学会等名 Anesthesiology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Adachi YU, Taharabaru S, Tamura T, Hibi H, Sato AB, Okuda M
2 . 発表標題 High-flow Versus Conventional Nasal Cannula Prevent Hypoxia During Dexmedetomidine Sedation for Dental Treatment - a Prospective Randomized Clinical Trial.
3 . 学会等名 Anesthesiology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----