

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15678

研究課題名(和文)性別、発達段階に応じたライフステージ依存性麻酔後効果の検討

研究課題名(英文)Postanesthetic effect depending on sex and development

研究代表者

後藤 隆久(GOTO, Takahisa)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：00256075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、吸入麻酔薬が高次脳機能に対して示す曝露後の効果に着目し、網羅的行動テストバッテリーを組み合わせて検討してきた。本課題では発達段階に応じたライフステージ依存性麻酔後効果の検討を実施した。アルツハイマー型認知症のモデル(APP-K1)および高齢マウスを用いて検証したところ、APP-K1では多動、低不安(外界への認知力の低下)が見られたが、デスフルランの投与で多動が軽度抑制された。しかしながら総じてAPP-K1に対してデスフルランの影響は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：Previously we have examined post-anesthetic effect on higher brain function with comprehensive behavioral test battery. In this study we focused on the difference among development about these effects. Studying aged and AD model mice, AD mice exhibited increased locomotor activity and decreased depression. Exposure AD mice to desflurane reduced increased locomotor activity to some extent. However, overall we didn't find any significant effect of desflurane on APP-K1.

研究分野：麻酔科学

キーワード：吸入麻酔薬 アルツハイマー病

## 1. 研究開始当初の背景

これまで申請者らは、全身麻酔薬が認知機能に与える影響を検討し、吸入麻酔薬であるイソフルランが、麻酔後に短中期的に認知機能を低下させること、その分子機構として AMPA 受容体のシナプスへの移行阻害があることを明らかにした (Uchimoto, Goto., *Anesthesiology*. 2014)。この結果は術後認知機能障害の原因となる分子機構解明につながる新たな知見である。また、申請者らは、吸入麻酔薬が中枢神経系に対して示す曝露後の短中期的作用(麻酔後効果)に着目し、マウスを対象とした網羅的行動テストバッテリーを組み合わせて、吸入麻酔薬の麻酔後効果を網羅的に検討した(後藤 隆久、文部科学省科学研究費基盤研究 (B) 平成 25~27 年度)。その結果、イソフルランは注意機能を低下させる麻酔後効果を示すこと (Yonezaki, Goto., *PLoS One*. 2015)、セボフルランは不安を低減させる麻酔後効果を示すこと、さらに、デスフルランは麻酔後効果が認められないことを明らかにした (Miyazaki, Goto., submitted)。

セボフルランが示す短中期的な抗不安作用だけでなく、イソフルランの認知機能低下や注意機能低下の麻酔後効果も、文脈を違えれば臨床応用可能性を備えた作用に転じる可能性を有している。実際、申請者らは、イソフルランの麻酔後効果を利用して記憶の再固定化を阻害し、忘却し難い不快情動体験記憶を消去する研究を展開している (後藤 隆久、文部科学省科学研究費挑戦的萌芽研究 平成 26~27 年度)。この研究結果は、心的外傷後ストレス障害の治療に応用可能な知見であり、申請者らが行う一連の研究は、多様な麻酔後効果の文脈依存的臨床還元という新たなパラダイムを麻酔科学研究に

導入した。しかしながら、これらの麻酔後効果の知見はすべて成体期の雄性個体を対象に得られた知見であり、知見の一般性の拡大、その先にある臨床還元性の向上には、性別、発達段階に応じたライフステージ依存性麻酔後効果の更なる検討が必要である。

## 2. 研究の目的

申請者らは、吸入麻酔薬が高次脳機能に対して示す曝露後の短中期的作用 (麻酔後効果) に着目し、マウスを対象とした網羅的行動テストバッテリーを組み合わせて、吸入麻酔薬の麻酔後効果を網羅的に検討した。その結果、成体期の雄性個体でイソフルランおよびセボフルランについて麻酔後効果を見だし、多様な麻酔後効果の文脈依存的臨床還元という新たなパラダイムを麻酔科学研究に導入した。しかしながら、当該パラダイム一般性の拡大、その先にある臨床還元性の向上には、性別、発達段階に応じたライフステージ依存性麻酔後効果の検討が必要である。本研究ではこれを検討し、現行の麻酔科学、麻酔科医療の領域を広げて、麻酔科医が活躍するフィールド開拓の礎となる知見を提供する。

## 3. 研究の方法

本研究は幼若期の雌雄マウス、成体期の雌性マウス、老齢期の雌雄マウス、さらに、アミロイドベータを脳に過剰発現した雌雄トランスジェニックマウス (アルツハイマー型認知症モデル) に網羅的テストバッテリーを課し、成体期の雄性マウスで既に麻酔後効果が検討されたイソフルラン、デスフルラン、セボフルランについて、性別、発達段階に応じたライフステージ依存性麻酔後効果を検討する。

具体的には、以下の実験を行う。

1. 幼若期の雌雄マウスに網羅的テストバッテリーを課し、成体期の雄性マウスで既に麻醉後効果が検討されたイソフルラン、デスフルラン、セボフルランについて、性別、発達段階に応じた麻醉後効果を検討する。
2. 成体期の雌性マウスを対象に 1 と同様の実験を行う。
3. 老齢期の雌雄マウス、アミロイドベータを脳に過剰発現した雌雄トランスジェニックマウス(アルツハイマー型認知症モデル)を対象に 1 と同様の実験を行う。
4. 上記の結果をもとに麻醉後効果が認められる行動テストに絞り、麻醉薬曝露からの時間および濃度を変えて、麻醉後効果を包括的に評価する。

#### 4. 研究成果

APP-KI マウスは、葛藤状況下での移動活動量の増加、リスクを冒しての探索行動の増加が認められ、これらはデスフルラン曝露で緩和する傾向にある(高架式十字迷路)。

アルツハイマー型認知症モデルマウス (APP-KI, 理研 BSI 西道先生より譲渡) を用いて高架式十字迷路試験を実施した。結果、APP-KI では総移動距離が増加するが、デスフルラン曝露によってやや緩和される。同様の結果は総不動時間からも言える。また APP-KI によって不安の低下が示唆される (Open arm 侵入回数、滞在時間の増加)。上記の結果より、不安指標に対してデスフルラン曝露はあまり影響を及ぼさないと推察される (Open arm 進入回数は増加しているが、Closed arm 進入回数の結果を加味すると、移動活動量の増加の影響が大きい可能性が考えられる) (図 1)。

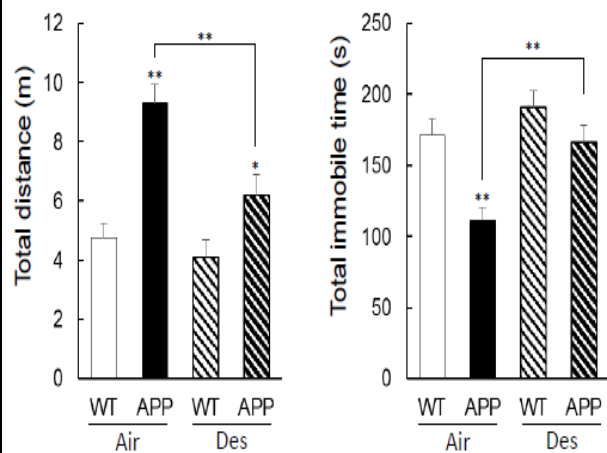


図 1 . 高架式十字迷路の結果

APP-KI マウスは、協調運動能力が低下するが、運動学習には問題ない。これらにデスフルランは影響しない(バランスビームテスト)。

次にバランスビームテストを実施した。APP-KI 群の踏み外し数、滑落数が WT 群より多いことから、遺伝子操作による協調運動能力の低下が示唆される。ただし、Trial を重ねるごとにパフォーマンスがある程度改善したことから、運動学習は成立していることが示唆される。またデスフルラン曝露は、こうした協調運動および運動学習に影響を及ぼさない (図 2)。

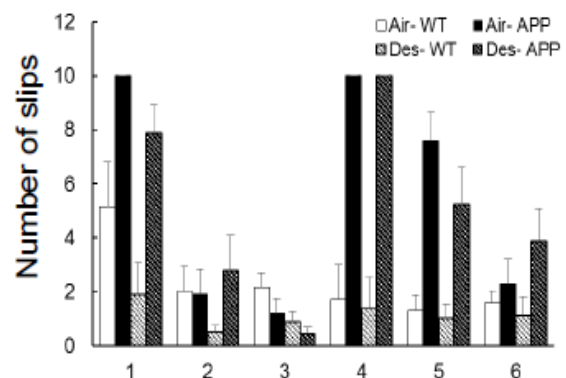
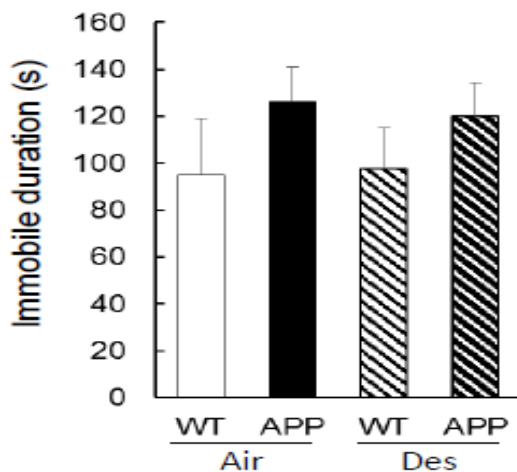


図 2 . バランスビームテストの結果

APP-KI マウスは絶望的な状況に置かれた際に諦めが早い。上述の協調運動能力の低下と併せて考えると体力の問題かも

しれない。これらにデスフルランは影響しない(尾懸垂テスト)。

次に代表的な不安行動課題である尾懸垂テストを実施した。APP-KI 群の不動状態になるまでの潜時が WT 群より短くなったことから、APP-KI によって学習性無力感が増強された可能性、あるいは体力の低下が示唆された。ただし、総不動時間や不動エピソード回数は APP-KI 群と WT 群とで違いは認められなかった。デスフルラン曝露は、尾懸垂試験のパフォーマンスに影響を及ぼさなかった。



Total Dst	df	F-ratio	P-value	$\eta^2$
Gen	1,30	2.064	.161	.064
Anesth	1,30	.008	.928	.000
Interaction	1,30	.056	.814	.002

### 図3 . 尾懸垂テストの結果

#### 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 0件)

[学会発表](計 0件)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

#### 6 . 研究組織

##### (1)研究代表者

後藤 隆久 (GOTO, Takahisa)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号： 00256075

##### (2)研究分担者

宮崎 智之 (MIYAZAKI, Tomoyuki)

横浜市立大学・医学部・准教授

研究者番号： 30580724

高瀬 堅吉 (TAKASE, Kenkichi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号： 80381474

##### (3)連携研究者

なし

##### (4)研究協力者

なし