

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08820

研究課題名(和文) 発達期の脳の臨界期とGABA調節因子の役割：麻酔薬の鎮静と毒性作用の解明に向けて

研究課題名(英文) The role of GABA modulators on the brain function

研究代表者

西川 光一 (Nishikawa, Koichi)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・博士研究員

研究者番号：00334110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：グルタミン酸とGABAは、中枢神経系の主要な神経伝達物質であり、興奮と抑制のバランスを保っている。ところが、痛み・不安・ストレスなどの多くの要因で、平衡バランスは容易に変動する。これまでの研究業績から、マウスでの遺伝子改変操作と薬理学的操作によって意図的に細胞外GABA濃度を変化させた時、1) 麻酔薬の鎮静、2) 記憶の分子基盤と考えられる海馬シナプス可塑性の抑制、3) 痛み刺激に対する逃避閾値、がどのように変化するかを研究する。本研究は、GABA作動薬である麻酔薬が、興奮と抑制バランスを変化させることで脳の臨界期にどのように影響するか、という新しい観点からの研究であり、ここに独自性と創造性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

麻酔薬の鎮静・鎮痛・健忘作用など多くの作用に細胞外GABA濃度の変化が重要な役割を担っている。したがって細胞外GABA濃度が変化するような病態(痛み・ストレス・性周期など)で、麻酔薬の作用が変化することが判明した。今回の研究成果から、臨床の現場でもこれらの仮説の正当性が確認された。

研究成果の概要(英文)：Extra-synaptic  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptors appear to be an important target of general anesthetics. We have reported ambient GABA concentrations, which contribute to tonic inhibition, as an important determinant of the hypnotic actions of the intravenous anesthetic propofol. These data suggest that manipulations of ambient GABA concentrations could also affect the amnestic properties of propofol. Genetic and pharmacological manipulations designed to alter ambient GABA concentrations affect propofol inhibition of hippocampal LTP and this supports evidence that effects on tonic GABA currents contribute to the amnestic properties of propofol.

研究分野：麻酔科学

キーワード：GABA

**Background:** Extrasynaptic  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) receptors appear to be an important target of general anesthetics. We have reported ambient GABA concentrations, which contribute to tonic inhibition, as an important determinant of the hypnotic actions of the intravenous anesthetic propofol. These data suggest that manipulations of ambient GABA concentrations could also affect the amnestic properties of propofol. We tested the hypothesis that manipulating ambient GABA concentrations would affect long-term potentiation (LTP) and propofol inhibition of LTP in mouse hippocampal slices.

**Methods:** Two manipulations were studied: 1) the genetic absence of the glutamate decarboxylase (GAD) 65 gene ( $GAD65^{-/-}$ ), which reduces ambient GABA concentrations; and 2) pharmacological manipulation of GABA uptake using a GABA transporter inhibitor (NO-711).

**Results:** In slices from wild-type (WT) and  $GAD65^{-/-}$  mice, tetanic stimulation (100 Hz, 1 s) induced stable LTP, suggesting that partial reductions in GABA contents by  $GAD65$ -knockout does not alter synaptic plasticity in the hippocampus. Propofol inhibited field excitatory postsynaptic potentials (fEPSPs) and LTP of WT slices in a dose-dependent manner. Propofol (30  $\mu$ M) completely inhibited LTP in WT slices, but failed to inhibit LTP in  $GAD65^{-/-}$  slices. However, propofol could inhibit LTP in  $GAD65^{-/-}$  slices when NO-711 (3 mg/kg) was injected

intraperitoneally 20 min prior to slice preparation, suggesting that enhanced ambient GABA

contents by NO-711 reinstate propofol inhibition against LTP of GAD65/ slices.

**Conclusions:** Ambient GABA concentrations regulate the LTP-blocking actions of propofol

and this supports a growing literature indicating that effects on tonic GABA currents contribute

to the amnestic properties of propofol.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujita Yoshihisa, Shimada Kumi, Nishikawa Koichi	4. 巻 66
2. 論文標題 It was not a fall, but fainting: A case report of pulmonary embolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 113～117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5387/fms.2020-05	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 Kobayashi M, Akatsu M, Fujita Y, Nishikawa K	4. 巻 4
2. 論文標題 Successful perioperative management of a patient with erythropoietin-producing uterine myoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Fujita Y, Shimada K, Nishikawa K
2. 発表標題 Pulmonary thromboembolism diagnosed with point of care ultrasonography in the operating room.
3. 学会等名 ESRA 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 179.Fujita Y, Akatsu M, Nishikawa K, Sanpei M, Honda T
2. 発表標題 Slightly more time is necessary to achieve neuraxial anesthesia in obese patients for cesarean section.
3. 学会等名 ESRA 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 友彦、遠藤 千麻、石堂 瑛美、藤田 喜久、赤津 賢彦、西川 光一
2. 発表標題 腹部手術後、先天性気管狭窄と診断された新生児の1症例.
3. 学会等名 日本麻酔科学会・関東甲信越・東京支部第58回合同学会集
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 遠藤 千麻、島田 久美、若原 志保、藤田 喜久、赤津 賢彦、西川 光一
2. 発表標題 喉頭嚢胞の手術に際し気道確保困難が予想された患者にエアウェイスコープ（AWS）を用い安全に管理できた2症例.
3. 学会等名 日本麻酔科学会・北海道・東北支部第8回学会集
4. 発表年 2018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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関