

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09812

研究課題名(和文) 側坐核のドパミン神経刺激による下行性鎮痛系の増強を応用した新しい全身麻酔法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel general anesthetic method of applying the enhancement of descending pain suppression system by stimulation of dopamine neurons of the nucleus accumbens

研究代表者

入船 正浩 (Irifune, Masahiro)

広島大学・医系科学研究科(歯)・教授

研究者番号：10176521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：カプサイシンによる末梢組織侵害受容器刺激疼痛を静脈麻酔薬のプロポフォルは、意識下では抑制せず、麻酔下では抑制した。また、この疼痛による脊髄後角でのサブスタンスP遊離促進をプロポフォル投与直後は軽度増強したが、麻酔下ではほとんど変化させなかった。一方、ホルマリン皮下注射により比較的長時間痛みを誘発するホルマリンテストで、選択的ドパミン取り込み阻害薬の鎮痛作用を確認した。また、選択的ドパミン受容体拮抗薬はこの阻害薬による鎮痛効果を部分的にリバースした。以上より、既存の全身麻酔薬は下行性鎮痛系を軽度抑制するか、少なくとも影響せず、ドパミン神経刺激は術中の鎮痛に有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究代表者のこれまでの研究で、中枢神経系における抑制性神経である -アミノ酪酸(GABA)神経を内因性GABAにより刺激すると下行性鎮痛系が抑制されることを確認しているが、本研究では、GABA神経の促進により麻酔作用を生じると考えられている静脈麻酔薬のプロポフォルは、下行性鎮痛系の脊髄後角での作用部位である一次知覚神経終末からのサブスタンスP遊離実験により、下行性鎮痛系を軽度抑制するか、少なくとも増強しないことがわかった。また、選択的ドパミン取り込み阻害薬に鎮痛効果があることを明確にしたことから、本研究により、ドパミン神経作用薬は全身麻酔時の鎮痛薬として臨床応用可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The intravenous anesthetic propofol did not inhibit pain induced by capsaicin via peripheral nociceptors in sedative state, but did inhibit during anesthesia. In formalin test, which produces comparatively chronic pain, we confirmed that selective dopamine re-uptake inhibitors suppressed formalin-induced pain, and that selective dopamine receptor antagonists reversed the analgesic effect of the inhibitors. These findings suggest that general anesthetics slightly inhibit descending pain suppression system, or do not affect it, and that stimulation of dopamine neurons are effective on surgical pain.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：ドパミン神経 ドパミン受容体リガンド カプサイシン サブスタンスP 脊髄後角 一次知覚神経終末 スライス実験 マイクロダイアリシス法

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔法の確立は医学史上最大の功績の一つといっても過言ではなく、医療において全身麻酔はいまや不可欠となった。全身麻酔薬によって引き起こされる麻酔状態は、健忘、鎮静、意識消失、鎮痛、筋弛緩、侵害刺激による体動の抑制(不動化)などの要素からなる。しかし、これらの各麻酔要素がどのような作用機序を介して生じているのか、今のところよくわかっていない。

Sawamura らは、麻酔要素のうち鎮静と鎮痛は異なる部位に作用して生じることを報告し、各要素は別々に探求されるべきであると指摘した(J Neurosci, 20, 9242-51, 2000)。外科手術時、生体に侵害刺激が加わると、脳・脊髄では内因性オピオイドなどを神経伝達物質とする生理的痛覚抑制系としての下行性鎮痛系(中脳水道周囲灰白質 - 吻側延髄腹内側部系; PAG-RVM 系)を介した痛みの抑制が生じる。内因性オピオイドのエンケファリンを介する神経は、脊髄後角でシナプスを形成し痛みの伝導路である一次求心性ニューロンの A 線維と C 線維からの入力をシナプス前およびシナプス後抑制すると考えられている。Aδ 線維の神経終末からは神経伝達物質のグルタミン酸が、C 線維からはグルタミン酸とサブスタンス P (SP) が遊離される。したがって、全身麻酔薬による鎮痛や不動化にこの下行性鎮痛系が関係している可能性はあるが、その役割は明確でない。また、前頭前野は PAG-RVM 系を調節しており、前頭前野と神経連絡のあるドパミン神経がこの系に特定の影響を与えていることは明らかである。本研究では、麻酔要素である鎮痛・不動化と下行性鎮痛系の関係を明確にし、ドパミン神経の賦活が全身麻酔作用を増強するか検討する。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、研究代表者らのこれまでの研究結果から推測された、全身麻酔薬などの薬物により引き起こされる意識消失下では下行性鎮痛系が抑制されるのか、また、その抑制がどのような機序で生じているのか、さらに、これまで臨床で一般的に使用されてきたモルヒネやフェンタニルといった副作用の強いオピオイドを用いない下行性鎮痛系の増強機序を解明し、その機序の応用によって鎮痛・不動化作用を生じさせる、全く新しい全身麻酔法を開発することにある。

本研究によって既存の全身麻酔薬が下行性鎮痛系を抑制することを示せば、手術時の鎮痛・不動化を得るために、臨床上、より高用量の麻薬性鎮痛薬が使用されていることを明確にできる。さらに、選択的ドパミン D1-D5 受容体作動薬の活用により痛覚抑制系を増強する、全く新しい全身麻酔法が確立できれば、呼吸・循環抑制といった重篤な副作用のある麻薬性鎮痛薬を使用しなくてもよくなるかも知れない。

### 3. 研究の方法

#### (1) 脊髄後角組織スライスからの SP 遊離に及ぼすカプサイシンおよび高濃度 K<sup>+</sup>の影響

実験動物として Wistar 系成熟雄性ラット(250-350g, 日本エス・エル・シー株式会社, 浜松市, 静岡県)を使用した。明期/暗期 12 時間サイクル(明期; 8:00 - 20:00), 室温 25 ± 1 °C, 湿度 50% に設定し、固形飼料および飲料水は自由に摂取できる環境下で飼育した。

#### 脊髄後角切片の作製および灌流実験

ラット断頭後、腰膨大部を含む脊髄組織を速やかに摘出し、氷冷した生理食塩水中に移した。軟膜、前根、後根をすべて取り除いた後、後角から切片(約 0.5 × 0.5 × 1 mm)を作製した。脊髄後角切片には、カプサイシン感受性一次知覚ニューロンが投射している膠様質を切り出し、白質は可能な限り除去した。切片は生理食塩水で 10 分間 2 回洗浄し Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer 中に 30 分間 37 °C でインキュベート後、灌流実験を行った。カプサイシン (1 μM) もしくは高濃度 K<sup>+</sup> (50 mM) を加え、10 分後に release 液を回収した。12,000 rpm で 10 分間遠心分離し、得られた上清を SP 遊離サンプルとした。使用した Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer の組成(mM)を以下に示す。塩化ナトリウム 119.78、塩化カリウム 4.56、塩化マグネシウム 0.49、リン酸水素二ナトリウム 0.70、リン酸二水素ナトリウム 1.30、炭酸水素ナトリウム 14.99、グルコース 10.00、塩化カルシウム 2.00 (pH 7.3)。灌流液は Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer に 500 μM AEBSF 塩酸塩、150 nM アプロチニン、1 μM E-64、1 μM ロイペプチンヘミ硫酸、0.1% ウシ血清アルブミンを添加したものを使用した。高濃度 K<sup>+</sup> 刺激による SP 遊離量を検討する実験では K<sup>+</sup> 投与前に Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer 中の 50 mM K<sup>+</sup> を等モルの Na<sup>+</sup> で置換した。また、細胞外 Ca<sup>2+</sup> 依存性の検討実験では Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer 中の 2 mM Ca<sup>2+</sup> を等モルの EDTA に置換し、Ca<sup>2+</sup> を含まない灌流液を使用した。モルヒネは 1 μM カプサイシンまたは 50 mM 高濃度 K<sup>+</sup> の投与 10 分前から灌流液中投与した。

#### ラジオイムノアッセイ法

SP 遊離サンプルに抗 SP 抗体を加え、さらに 0.1% Triton X を添加した BSA 含有リン酸水

素二ナトリウム，リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 7.5) で希釈した 125I-Tyr8-SP (PerkinElmer, Inc., Massachusetts, USA) を加え，4 で 18 時間処理した．抗体と結合していない遊離型 125I-Tyr8-SP を 0.9% BSA 含有 2% チャコール溶液に吸着させ，2,500 rpm で 10 分間遠心分離した後，上清中の結合型 125I-Tyr8-SP の放射能活性を カウンターにより測定した．

## (2) カプサイシン足底皮下注射による脊髄後角からの SP 遊離量変化及び行動薬理学的変化の検討

### マイクロダイアリシス法

実験室内の温度は  $25 \pm 1$  に調節し，実験中はヘッドランプによる保温でラットの体温を維持した．ラットをペントバルビタール (35 mg/kg, 腹腔内投与) および 1% リドカイン塩酸塩で局所麻酔した後，第 11 胸椎および第 1 腰椎をクランプにより脊髄定位固定装置に固定した．ミニルータードリルを用いて Th13 での椎弓切除後，左側腰膨大部 (脊髄セグメント L4~L5) のレベルで，硬膜および軟膜を一部剥離した．次に，マイクロマニピュレーターを使用して，微小透析プローブ (EICOM: 分子カットオフ 100kDa, 直径 0.32 mm, 長さ 2 mm) を，約 20° の角度で吻尾方向に脊髄後角 entry zone へ挿入した．Th12, Th13, L1 椎骨にステンレス製アンカー用スクリューを埋入し，歯科用アクリリックレジン及び瞬間接着剤で固定した．手術による侵襲と薬物からの回復期間として手術後 24 時間静置した．また，実験当日，運動神経麻痺やアロディニア等の知覚異常を示したラットは使用しなかった．

マイクロダイアリシス実験当日は微小透析プローブをフリームービングユニット回路の微小チューブに接続し，実験中はラットがアクリルケージ内を自由に動いて飲水および固形食を摂取できるようにした．微小透析プローブ挿入後はマイクロインジェクションポンプおよびシリンジを用いシリンジフィルターで濾過したリンゲル液の送液を開始しておいた．実験終了後は頸椎脱臼法でラットを死亡させ，脊髄を摘出した．摘出した脊髄は，凍結させた後クライオスタットで 30  $\mu$ m に薄切し，光学顕微鏡を用いて微小透析プローブの位置を確認した．そのうち適切に微小透析プローブが脊髄後角に留置されていたことが確認できたラットのみを実験データとして使用した．

### 疼痛行動評価

ラットは，カプサイシンの後肢足底への皮下投与により licking, flinching などさまざまな疼痛による行動変化を示すが，本研究では，後肢を振り回す flinching 行動の頻度が高く認められたため，flinching 行動の回数を疼痛行動の指標とした．カプサイシン投与後 2 分毎に約 60 分間観察し，経時的变化を記録した．

### 薬物投与および侵害刺激

Basal release 量が安定するまで約 2 時間リンゲル液で灌流させた後，0.1, 0.5, 1% カプサイシン 50  $\mu$ l をラットの微小透析プローブ埋入位置の同側後肢足蹠に皮下注射した．

### SP 遊離量変動の評価

SP 値の変動については，基礎状態 (リンゲル液による灌流開始約 2 時間後，連続して安定した 3 検体が得られた状態) における 3 検体の平均値を基礎遊離量 (basal release) とし，これを 100% としてそれに対する % 変換値により評価した．

## (3) Methamphetamine および GBR-12909 の鎮痛作用の検討

実験動物として ddY 系成熟雄性マウス (6-8 週齢，日本エス・エル・シー株式会社，浜松市，静岡県) を使用した．明期/暗期 12 時間サイクル (明期; 8:00-20:00)，室温  $25 \pm 1$ ，湿度 50% に設定し，固形飼料および飲料水は自由に摂取できる環境下で飼育した．すべての実験において，マウスは 1 回のみ使用した．

### 実験方法

Formalin は 0.9% saline で希釈した．実験室内の温度は  $25 \pm 1$  に調節し，マウスを白熱灯使用のヘッドランプにより保温し，体温が低下しないよう維持した．実験は午前 9 時から午後 7 時の間で行った．

Saline または 1, 2, 4% の formalin 10  $\mu$ l をマウスの片側後肢足蹠に皮下注射後，ただちにピーカー (直径 13.5cm  $\times$  高さ 19cm) に入れ，1 分毎に痛み反応の変化を観察し，記録した．痛み反応の評価は，Dubuisson and Dennis の痛みスコアを使用し，以下のように判定した．スコア 0 は注射された後肢の位置および動きはもう一方の後肢と区別できない状態，1 は注射された後肢に体重をほとんどまたは全くかけない状態，2 は注射された後肢を持ち上げていずれの面とも接触していない状態，3 は注射された後肢を舐めたり噛んだり振ったりしている状態，とした．Saline および各濃度の formalin について，マウス 6-8 匹を 1 群とし，1 分毎に痛みスコアを記録した後，そのグラフ下の面積 (area under the curve: AUC) を求め，統計処理をおこなった．

(4) Formalin による痛み反応の抑制作用における methamphetamine および GBR-12909 の作用発現時間と持続時間

実験方法

Methamphetamine (2 mg/kg) および GBR-12909 (10 mg/kg) は 0.9% saline に溶解し、マウスの体重 10 g あたり 0.1 ml となるよう調製し、マウスの腹腔内に投与した。各薬物について、マウス 5-8 匹を 1 群とし、薬物投与の 10, 20, 30 分後に 4% formalin 10  $\mu$ l をマウスの片側後肢足蹠に皮下注射し、痛みスコアを観察、記録した。

(5) Formalin による侵害刺激に対する methamphetamine の鎮痛効果に及ぼす

ドパミン (DA) 受容体拮抗薬の影響

実験方法

マウスに saline, SCH-23390 (0.1 mg/kg) あるいは haloperidol (0.2, 1.0 mg/kg) のいずれかを腹腔内投与した 10 分後に methamphetamine (2 mg/kg) を腹腔内投与し、さらに 10 分後に 4% formalin 10  $\mu$ l をマウスの片側後肢足蹠に皮下注射した。その後ただちにマウスをピーカーに入れ、1 分毎に痛み反応の変化を 65 分間観察、記録した。

#### 4. 研究成果

(1) 脊髄後角組織スライスからの SP 遊離に及ぼすカプサイシンおよび高濃度  $K^+$  の影響

脊髄後角組織スライスをカプサイシンで刺激すると、basal release に比較し、 $275 \pm 31\%$  へ有意に SP 遊離量が増加した。また、高濃度  $K^+$  で刺激すると basal release と比較し、 $211 \pm 9\%$  へ有意に SP 遊離量が増加した。2 mM EDTA で置換した細胞外  $Ca^{2+}$  非存在下ではカプサイシン刺激しても SP 遊離量は変化しなかった。

モルヒネは 0.1-100  $\mu$ M の範囲で濃度依存的に 1  $\mu$ M カプサイシン誘発 SP 遊離を抑制した。10  $\mu$ M, 100  $\mu$ M で SP 遊離量は control のそれぞれ 48%, 42% まで有意に抑制された。また、50 mM 高濃度  $K^+$  投与で誘発された SP 遊離量も 0.1-100  $\mu$ M のモルヒネ投与で濃度依存性に抑制され、10  $\mu$ M, 100  $\mu$ M で SP 遊離量は control のそれぞれ 55%, 53% まで有意に抑制された。

(2) カプサイシン足底皮下注射による脊髄後角からの SP 遊離量変化及び行動薬理学的変化の検討

0.1, 0.5, 1% のカプサイシンを皮下注射すると flinching 回数および脊髄後角 SP 遊離量は濃度依存性に増大した。また、1% カプサイシンを皮下注射した際の flinching 回数は、投与直後の 2 分後にはピークとなり、その後経時的に減少した。一方、in vivo マイクロダイアリシスでの SP の基礎遊離量 (basal release) は 0.1, 0.5, 1% カプサイシンでそれぞれ  $0.13 \pm 0.02$ ,  $0.10 \pm 0.02$ ,  $0.08 \pm 0.01$  pg/ $\mu$ L であり、有意差はなかった ( $p > 0.05$ , One-way ANOVA)。また、1% のカプサイシン左側後肢足底皮下投与直後より脊髄後角からの SP 遊離量は有意であった投与 75 分後と同程度に増加傾向を示し、投与 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 180 分後にはそれぞれ  $133.0 \pm 5.3$ ,  $139.0 \pm 5.4$ ,  $162.4 \pm 14.2$ ,  $161.5 \pm 15.2$ ,  $156.5 \pm 13.7$ ,  $171.2 \pm 19.6$ ,  $161.3 \pm 13.4$ ,  $161.1 \pm 14.9\%$  と basal release 量に比べ有意に増加した。

モルヒネの皮下注射はカプサイシン皮下注射直後から有意に flinching 回数を減少させた。SP 遊離量はカプサイシン注射直後からほぼ basal release 量かそれ以下まで抑制され、vehicle と比較すると投与 60 分後と 105 分後以降に有意差を認めた。SP の基礎遊離量 (basal release) は vehicle, モルヒネでそれぞれ  $0.15 \pm 0.02$ ,  $0.13 \pm 0.01$  pg/ $\mu$ L であり、有意差はなかった ( $n = 12$ ,  $p > 0.05$ ; Student's t test)。

(3) Methamphetamine および GBR-12909 の鎮痛作用の検討

Formalin (1, 2, 4%) は濃度依存性に痛みスコアを増加させた。Formalin 注射直後に痛みスコアの急激な上昇がみられた後、約 6 分で一度スコアが低下し、痛み反応の消失期間があった。その後、formalin 投与約 10 分後から再び痛みスコアの上昇がみられ、その上昇の程度は濃度依存性であった。痛み反応は濃度に依存して約 40-60 分程度持続した。最初に痛みスコアの上昇がみられた第 1 相 (formalin 投与後 0-7 分) と、その後の第 2 相 (formalin 投与後 8-65 分) に分けて痛みスコアの AUC を総計した場合も、濃度依存性に痛みスコアの上昇がみられた。本結果より、この後の実験では formalin test では 4% formalin (10  $\mu$ l) を皮下注射し、65 分間観察、記録することとした。

(4) Formalin による痛み反応の抑制作用における methamphetamine および GBR-12909 の作用発現時間と持続時間

DA 取り込み阻害作用と NA 遊離促進作用を有する methamphetamine (2 mg/kg) は formalin test における第 1 相、第 2 相の両相において痛み反応を抑制した。Methamphetamine 投与から formalin 投与までの時間は、methamphetamine 投与 10 分後に formalin を皮下注射した群が最も鎮痛効果が強く、投与からの時間が長くなるにつれて弱くなった。選択的 DA 再取り込み阻害作用を有する GBR-12909 (10 mg/kg) は formalin test における第 2 相においてのみ痛み反応を抑制したが有意ではなかった。GBR-12909 投与から formalin 投与までの時間は、GBR-

12909 投与 30 分後に formalin を皮下注射した群が最も鎮痛効果を強く認め、時間が短くなるにつれて弱くなった。本結果より、この後の実験では methamphetamine は formalin 投与の 10 分前、GBR-12909 は formalin 投与の 30 分前に腹腔内投与することとした。

(5) Formalin による侵害刺激に対する methamphetamine の鎮痛効果に及ぼすドパミン (DA) 受容体拮抗薬の影響

ドパミン D<sub>1</sub> 受容体拮抗薬である SCH-23390 (0.1 mg/kg) は第 1 相に影響を与えなかったが、第 2 相において methamphetamine の鎮痛効果を有意に拮抗した。ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗薬である haloperidol は低用量 (0.2 mg/kg) のとき第 1 相、第 2 相の両相において影響を与えなかったが、高用量 (1.0 mg/kg) では第 2 相の範囲で methamphetamine の鎮痛効果に有意な拮抗作用を認めた。

(6) 結論

カプサイシンによる末梢組織侵害受容器刺激疼痛を静脈麻酔薬のプロポフォールは、意識下では抑制せず、麻酔下では抑制した。また、この疼痛による脊髄後角でのサブスタンス P 遊離促進をプロポフォール投与直後は軽度増強したが、麻酔下ではほとんど変化させなかった。一方、ホルマリン皮下注射により比較的長時間痛みを誘発するホルマリンテストで、選択的ドパミン取り込み阻害薬の鎮痛作用を確認した。また、選択的ドパミン受容体拮抗薬はこの阻害薬による鎮痛効果を部分的にリバースした。以上より、既存の全身麻酔薬は下降性鎮痛系を軽度抑制するか、少なくとも影響せず、ドパミン神経刺激は術中の鎮痛に有効である可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Asano M, Motoike S, Yokota C, Usuki N, Yamamoto H, Urabe T, Katarao K, Hide I, Tanaka S, Kawamoto M, Irifune M, Sakai N	4. 巻 139(1)
2. 論文標題 SKF-10047, a prototype Sigma-1 receptor agonist, augmented the membrane trafficking and uptake activity of the serotonin transporter and its C-terminus-deleted mutant via a Sigma-1 receptor-independent mechanism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 29-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.11.005	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 Kanematsu T, Oue K, Okumura T, Harada K, Yamawaki Y, Asano S, Mizokami A, Irifune M, Hirata M	4. 巻 61(2)
2. 論文標題 Phospholipase C-related catalytically inactive protein: A novel signaling molecule for modulating fat metabolism and energy expenditure	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Oral Biosci	6. 最初と最後の頁 65-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.job.2019.04.002	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 Miyahara T, Adachi N, Seki T, Hide I, Tanaka S, Saito N, Irifune M, Sakai N.	4. 巻 137(1)
2. 論文標題 Propofol induced diverse and subtype-specific translocation of PKC families.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 20-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.03.008.	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 Yoshida M, Shimizu Y, Yoshida K, Mukai A, Doi M, Irifune M.	4. 巻 76(9)
2. 論文標題 Effective Postoperative Analgesia Using Intravenous Flurbiprofen and Acetaminophen.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 1869-1872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2018.03.031.	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 Shimizu Y, Okazaki T, Hamana T, Irifune M.	4. 巻 76(6)
2. 論文標題 Management of an Internal Carotid Artery Injury Caused by a Displaced Titanium Plate With a Combination of Interventional Vascular Radiology and Surgery.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Oral Maxillofac Surg	6. 最初と最後の頁 1377.e1-e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.joms.2018.02.006.	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 Ogawa Y, Irifune M, Mukai A, Shimizu Y, Doi M, Oue K, Yoshida M, Kanematsu T, Morioka N, Nakata Y, Sakai N.	4. 巻 198
2. 論文標題 The indirect -aminobutyric acid (GABA) receptor agonist gabaculine-induced loss of the righting reflex may inhibit the descending analgesic pathway.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmacol Biochem Behav	6. 最初と最後の頁 173034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pbb.2020.173034	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 Takahashi T, Yoshida T, Harada K, Miyagi T, Hashimoto K, Hide I, Tanaka S, Irifune M, Sakai N.	4. 巻 15(11)
2. 論文標題 Component of nicotine-induced intracellular calcium elevation mediated through 3- and 5-containing nicotinic acetylcholine receptors are regulated by cyclic AMP in SH-SY 5Y cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0242349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242349	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Oda A, Yoshida K, Kouch T, Mukai T, Kikuchi Y, Takahashi T, Yoshinaka T, Oue K, Mukai A, Shimizu C, Oda Y, Okada Y, Irifune M
2. 発表標題 Perioperative anesthesia management for an autism spectrum disorder patient who was thought to be difficult to be hospitalized
3. 学会等名 The Asia Association for Disability and Oral Health (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida M, Ono S, Shimizu Y, Yoshida K, Mukai A, Doi M, Irifune M
2. 発表標題 The effect of tranexamic acid during sagittal split ramus osteotomy
3. 学会等名 97th International Association for Dental Research General Session (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 入船正浩, 好中大雅, 向井明里
2. 発表標題 GABA神経作動薬によるマウスの不動化は脳波解析による中枢神経抑制の強さと関係するか? - propofol と gabaculine の比較 -
3. 学会等名 第34回中国・四国歯科麻酔研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 好中大雅, 向井明里, 入船正浩
2. 発表標題 GABA神経作動薬によるマウスの不動化は脳波解析による中枢神経抑制の強さとは無関係である
3. 学会等名 第46回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saeki N, Shimizu Y, Yoshida M, Yoshida K, Moriwaki N, Kawamoto M, Irifune M
2. 発表標題 Prediction of prognosis following perioperative dental injury - comparison of anesthesiologists and dentists.
3. 学会等名 The International Anesthesia Research Society (IARS) 2018 Annual Meeting and International Science Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 小田 綾, 入舩正浩
2. 発表標題 メタンフェタミンの鎮痛作用におけるノルアドレナリン神経の関与：ホルマリンテストによる検討
3. 学会等名 第33回中国・四国歯科麻酔研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小田 綾, 入舩正浩
2. 発表標題 メタンフェタミンの鎮痛作用におけるドパミン神経の関与：ホルマリンテストによる検討
3. 学会等名 第46回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池友香, 好中大雅, 入舩正浩
2. 発表標題 各種神経作動薬による行動薬理作用と脳波・筋電位変化の関係解析
3. 学会等名 第46回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 向井 友宏, 佐々木 詩佳, 今戸 瑛二, 入舩 正浩
2. 発表標題 ラット脊髄後角神経からのサブスタンスP遊離に及ぼす麻酔関連薬の影響：in vitroおよびin vivo実験による検討
3. 学会等名 第59回広島県歯科医学会・第104回広島大学歯学会例会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 入船正浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 8
3. 書名 第8版 歯科麻酔学	

1. 著者名 入船正浩	4. 発行年 2019年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 23
3. 書名 第5版 臨床歯科麻酔学	

〔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
研究分担者	兼松 隆  (Kanematsu Takashi)  (10264053)	九州大学・歯学研究院・教授    (17102)	

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
---------	---------