

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業

研究成果報告書



令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18266

研究課題名（和文）妊婦における麻酔不安定性メカニズムの解明および安全な麻酔法の確立

研究課題名（英文）Mechanisms for anesthetic depth fluctuation during pregnancy and anesthetic considerations for pregnant patients

研究代表者

本田 康子（Honda, Yasuko）

富山大学・学術研究部医学系・助教

研究者番号：50724572

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：妊婦の高齢化により，妊娠中の手術および帝王切開術など，妊産婦が全身麻酔を受ける機会は確実に増加している．一方，妊産婦における全身麻酔薬作用は，妊娠に伴う性ホルモン分泌増加の影響により変化すると報告があるが，その詳細なメカニズムは不明であった．当該研究では，ラット脳の神経ネットワークに及ぼす全身麻酔薬と性ホルモンの相互作用について電気生理学的手法を用いて測定し，性ホルモンが全身麻酔作用の不安定性を来すメカニズムについてin vitro で明らかにした．

研究成果の学術的意義や社会的意義

当該研究から，（a）全身麻酔薬による意識消失は，中枢における神経ネットワークの断片化が関与する．（b）エストロゲンは，臨床使用濃度（6％）のデスフルランによるネットワーク断片化作用を減弱する．（c）（b）の効果は，15％デスフルランでは認められなかったことから，高濃度デスフルランでは，エストロゲンによる麻酔作用の減弱は認められないと考えられた．したがって女性ホルモン分泌の亢進している若い女性あるいは妊産婦においては，通常使用濃度の全身麻酔薬で麻酔管理した場合，想定外の浅麻酔になる可能性が示唆された．

研究成果の概要（英文）：Clinical anesthesiologists know from experience that actions of general anesthetics can be modified in the presence of estrogen/progesterone during perinatal period. The cellular/molecular mechanisms, however, by which female hormones modify general anesthetic actions in the central nervous system remain unknown. In the present study, we studied the effects of general anesthetics on neural networks of rat brain slices in the presence and absence of female hormone. We have determined mechanisms for anesthetic depth fluctuation in the presence of estrogen in vitro.

研究分野：麻酔科学

キーワード：女性ホルモン 神経ネットワーク 全身麻酔薬 相互相関関係 ラット

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。

1. 研究開始当初の背景

近年、妊婦の高齢化により、妊娠・出産による生命への危険性は医療システムの向上に反して上昇している。妊娠中の手術および妊婦や胎児の異常により緊急に行われる帝王切開術など、妊産婦が全身麻酔を受ける機会は確実に増加している。以前より、妊娠中に増加する性ホルモンが麻酔薬作用に影響を与える可能性が示唆されているが、その詳細なメカニズムは未だ不明であった。

2. 研究の目的

当該研究では、ラット海馬のシナプス伝達に及ぼす性ホルモンの影響ならびに全身麻酔薬と性ホルモンの相互作用について電気生理学的手法を用いて測定し、性ホルモンがシナプス伝達の不安定性を来すメカニズムについて *in vitro* で明らかにする。この結果をもとに、妊産婦における麻酔不安定性の原因を明らかにし、より安全な麻酔薬・麻酔法の解明および開発を目的とする。

3. 研究の方法

全身麻酔薬作用に及ぼす女性ホルモンの影響を脳科学的に解明する目的で、ラット脳スライス標本を用いた電気生理学的研究を行った。当該研究から、全身麻酔薬は中枢神経ネットワークを断片化することが明らかになったが、その断片化率を定量化した上で、

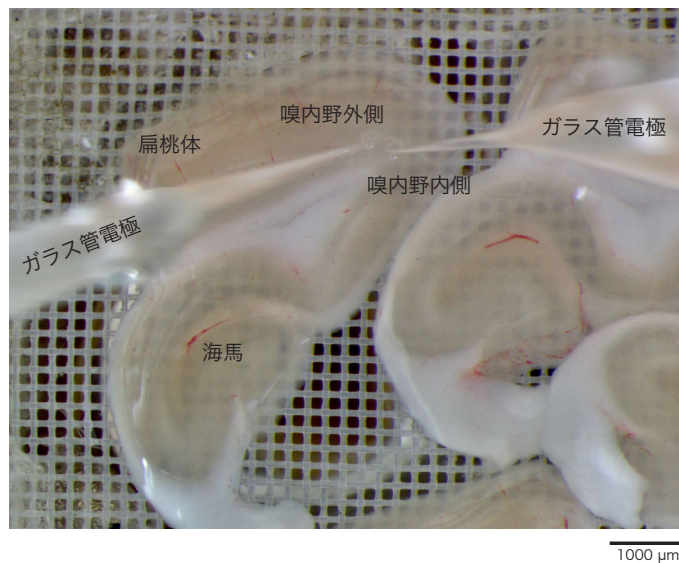


図1. 嗅内皮質 / 海馬 / 扁桃体 / 複合スライス標本。嗅内野外側および内背側に2本の細胞外電極をそれぞれ刺入した。

女性ホルモンによる断片化の修飾効果を解析した。女性ホルモンは中枢神経系において神経伝達物質の放出を修飾することから、全身麻酔薬の作用を不安定化するとの仮説をたて、これを検証した。

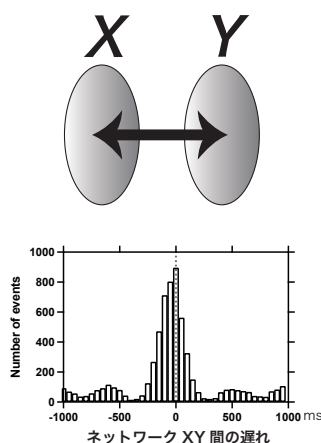
《脳スライス作製》

実験に先立ち富山大学動物実験倫理委員会の承認を得た (A2021 医 -2)。雄性ウィスターラットを麻酔後断頭して脳を摘出し、嗅内皮質 / 海馬 / 扁桃体 / 複合スライス標本を作成した (図1)。標本は、カルガリー大学と共同開発した脳スライス用チャンバーに移し、サーキュレータを用いて 37°C に保った。2本の記録電極は、マイクロマニピュレーターを用いて操作し、微小電極増幅器で神経ネットワークを観察した。実験は除振台上で行った。

《神経生理学の実験》

嗅内野外側および内背側に2本の細胞外電極をそれぞれ刺入し、 θ 波 (4 ~ 8 Hz) を記録した。 θ

2つのネットワークXYが同期している場合



2つのネットワークXYが断片化している場合

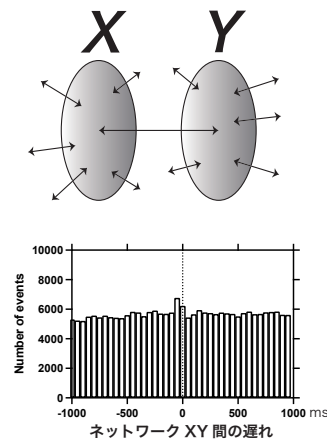


図2. 2つの神経ネットワークの θ 波を相互相関解析し、ヒストグラムを作成した。2つのネットワークが同期するほど、0 ms 付近にピークを持つ急峻なカーブを形成する。

波は空間認知に関連する脳波であり、アセチルコリン作動薬であるカルバコール前処置により誘発される。《2つの神経ネットワークにおける相互相関関係の解析》2つの神経ネットワークの θ 波を相互相関解析し、ヒストグラムを作成した。2つのネットワークが同期するほど、0 ms 付近にピークを持つ急峻なカーブを形成する(図2)。相互相関はPowerLab (AD Instruments) を用いて解析した(図3)。

$$C_{XY}(\tau) = \sum_{t=1}^n X(t) Y(t+\tau)$$

$X(t)$ ネットワーク X におけるイベント数
 $Y(t)$ ネットワーク Y におけるイベント数
 n 観測値数
 τ ネットワーク XY 間の遅れ

図3. 相互相関関係のヒストグラムを作成するための計算式。

4. 研究成果

嗅内野外側および内背側にそれぞれ記録電極を刺入し、カルバコール (5×10^{-5} M) でオシレーションを誘発した。麻酔薬投与前(図4A)は、ヒストグラムが0 ms 付近にピークを持つ急峻なカーブを形成しており、この2つのネットワークが同期していることを示している(図4)。全身麻酔薬デスフルラン(6%)を適用するとヒストグラムのピークはほとんど消失し(図4B)、ネットワークネットワークは断片化した。デスフルラン濃度を15%にしても断片化の程度に変化は認められなかった(図4C)。一方、エストロゲン (10^{-6} M) を前処置すると、デスフルラン(6%)による断片化は減弱したが(図4D)、高濃度デスフルランでは断片化が起こった(図4E)。

Moon ら (PLOS Comput Biol 2015; 11:e1004225) は、ヒト(ボランティア)の頭部に装着した64チャンネルの電極から高密度脳波を導出し、神経ネットワークに及ぼす全身麻酔薬セボフルランの影響を解析した。意識下では、楔前部を中継点として前頭葉から頭頂葉・後頭葉にかけて機能的なネットワークが形成されている。被検者にセボフルランを吸入させて意識が消失すると、機能的神経結合は失われネットワークは断片化した。またコンピュータ・シミュレーションで楔前部を除去してもこの神経ネットワークは消

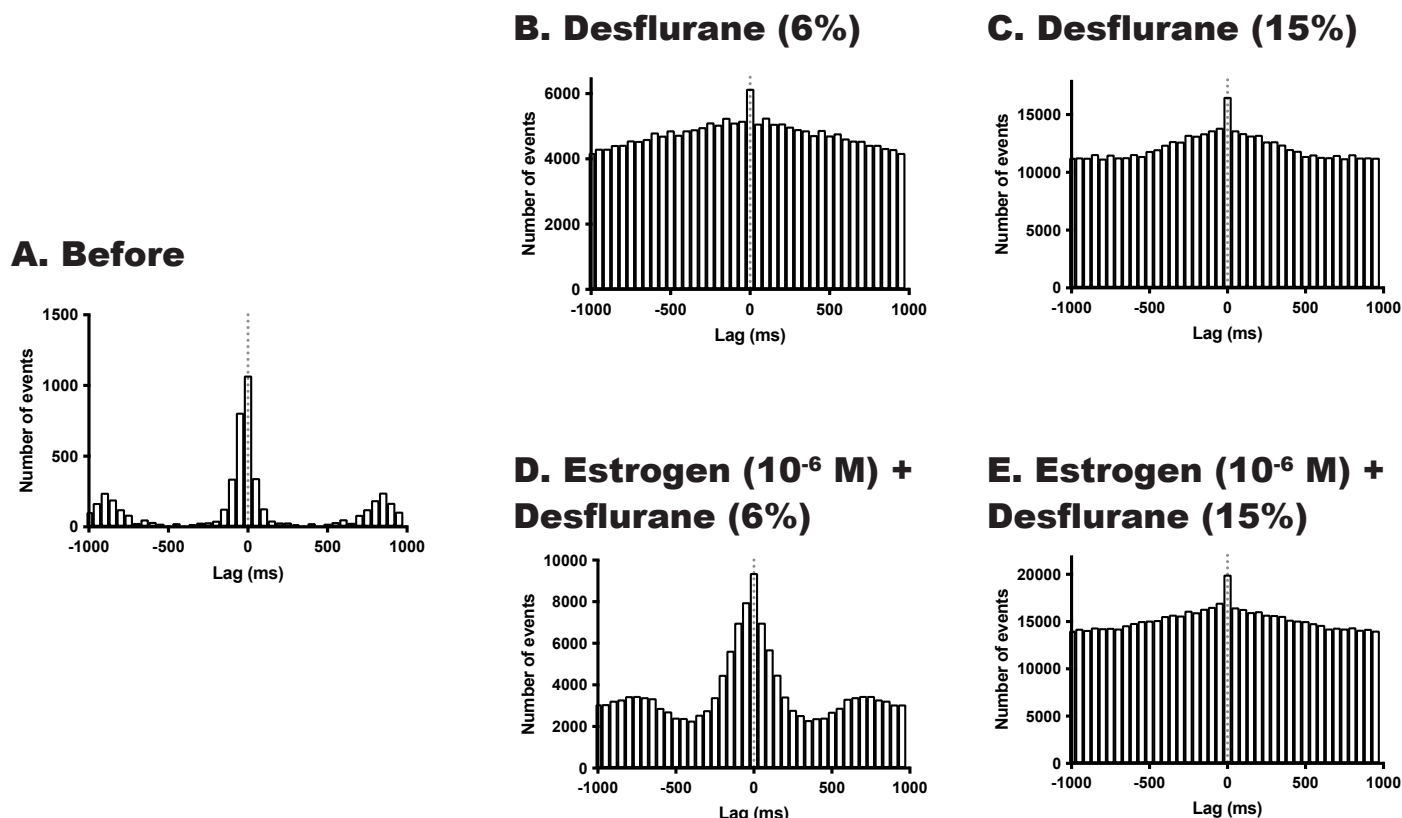


図4. 2つのネットワークにおける相互相関関係に及ぼすデスフルランおよびエストロゲンの影響。

失することから、Moon らは楔前部をハブとした前頭葉から後頭葉への皮質ネットワークが意識の形成に関与すると考察している。

以上の結果を総合すると、(a) 全身麻酔薬による意識消失は、中枢における神経ネットワークの断片化が関与する。(b) エストロゲンは、臨床使用濃度 (6%) のデスフルランによるネットワーク断片化作用を減弱する。(c) (b) の効果は、15% デスフルランでは認められなかったことから、高濃度デスフルランでは、エストロゲンによる麻酔作用の減弱は認められないと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 廣田弘毅, 佐々木利佳, 本田康子	4. 巻 -
2. 論文標題 脳内環境と麻酔メカニズム（再訪：麻酔メカニズム）	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 -
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 無
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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 ぜいたく環境のネズミは麻酔が効きやすいかーラット扁桃体/海馬スライスのシナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬の作用と環境エンリッチメントによる修飾ー
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 扁桃体/海馬スライスにおける麻酔不安定性チャートを用いた「麻酔の質」定量化の試み
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 ぜいたく環境のネズミは麻酔が効きやすいか《第2報》
3. 学会等名 第68回日本麻酔科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

全身麻酔のメカニズム ―Ether Dayより21世紀へ向けて―
<https://drkokisiteb.myportfolio.com/anesthetic-mechanism>

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