

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32667

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23096

研究課題名(和文)デクスメトミジンの歯科における安全使用拡大に向けての研究

研究課題名(英文)Research to expand the safe use of Dexmedetomidine in dentistry

研究代表者

橋爪 那奈 (Hashizume, Nana)

日本歯科大学・生命歯学部・助教

研究者番号：40824066

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、過去に新生仔ラットで調べたdexmedetomidine(DEX)(2-アドレナリン受容体/イミダゾリン1受容体作動薬)の呼吸循環効果を成熟ラットで検討した。その結果、DEX(50 µg/kg)投与後、新生仔ラットと同様の換気量低下の他、動脈カテーテル測定でPaCO<sub>2</sub>と血圧の上昇が確認された。一方、新生仔ラットでみられたイミダゾリン1受容体を介する呼吸駆動力の刺激効果は得られなかった。以上より、DEXの呼吸循環効果は成熟過程で変化することが示唆され、加えて、成熟によりrespiratory sinus arrhythmiaは大きくなることを見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、Dexmedetomidineの特にImidazoline1受容体を介した呼吸循環への効果は成長により変化することが示唆された。これらの結果は、現在使用拡大が広がっているDEXのより安全で有用な使用に有益な情報をもたらすと確信している。加えて、ラットでもrespiratory sinus arrhythmia(RSA)の測定が可能であり、新生仔と比べて成熟ラットで明らかに数値が大きくなることが示された。RSAは呼吸と循環の協調性を表す1つの指標となるので、ラットがその動物モデルとなり得ることを示すことができた意義は大きい。

研究成果の概要(英文)： Present study examined the effect of dexmedetomidine (2-adrenoceptor/imidazoline 1 receptor agonist) in adult rats, following our previous examination in newborn rats. The adult rats showed hypopnea as those seen in newborn rats and with a help of arterial catheter the increases in PaCO<sub>2</sub> and arterial blood pressure could be obtained in adult rats after intravenous administration of dexmedetomidine (50 µg/kg). Different from newborn rats, a possible stimulant effect of dexmedetomidine on the respiratory drive through imidazoline 1 receptor activation was not seen in adult rats. These results suggest that cardiorespiratory effects of dexmedetomidine could be dynamically changed by postnatal development. In addition, the results indicated that adult rats have a larger numerical value of respiratory sinus arrhythmia, compared to those in newborn rats.

研究分野：呼吸生理学

キーワード：Dexmedetomidine RSA 2アドレナリン受容体 イミダゾリン1受容体

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1)本研究の学術的背景

Dexmedetomidine (DEX)は鎮静薬として臨床に用いられており、他の鎮静薬と比べ呼吸抑制が弱いことが利点の1つとされる。また選択性の高い $\alpha_2$ AD受容体作動薬の1つとして様々な生理学的・薬理学的研究にも応用されている。一方、DEXは $I_1$ 受容体にも親和性を有することが指摘され、DEXによる $I_1$ 受容体の刺激がDEX投与中の低血圧・徐脈の成因となる可能性が示された(1,2)。しかし、 $I_1$ 受容体の活性化が肺換気能にも影響を与えることは、推察はされたものの、未だそれを実証した報告はない。

申請者は大学院(歯科麻酔学を専攻)でDEXに興味を抱き、生理作用が未だ明確でない $I_1$ 受容体に着目してDEXの実験を行った。具体的には、呼吸循環中枢の研究に汎用されるラット新生仔を対象にin vivo状態でDEX投与前後の呼吸パターンと心拍数を測定し、さらにatipamezol( $\alpha_2$ AD受容体の選択的拮抗薬)とefaroxan( $\alpha_2$ AD受容体/ $I_1$ 受容体の競合拮抗薬)を投与して影響の違いを比べた。その結果、DEXによる $I_1$ 受容体の活性化は心拍数を抑制する一方で肺呼吸の駆動力を鎮静前と同様に保つことを見出した(3)。これは、DEXが有する生理学的作用メカニズムに新知見を与えるものであり、学術的並びに臨床的意義は極めて高い。

### 2. 研究の目的

従来、DEXの作用機序は $\alpha_2$ AD受容体を中心に研究され、DEXの $I_1$ 受容体との関連性についてはわずかに報告されているが、これら両受容体とDEXとの関連性を同時に検討した報告はない。申請者は、自らがラット新生仔で得た新たな知見(3)から「臨床におけるDEXの強い循環抑制作用と軽度の呼吸抑制作用には、 $\alpha_2$ AD受容体と $I_1$ 受容体の2つの活性化が重要な役割を果たす」という仮説を立てた。そこで本研究は、この仮説の検証を進展させることを目的とした。具体的には、成熟ラットを対象に、新生仔で得られない血圧と血液データ(動脈血中 $O_2$ 、 $CO_2$ 分圧、pH、血糖値など)を加え、得られたデータからさらに、呼吸と循環の相互作用(呼吸性不整脈:RSA)を解析する。

本研究は、in vivo実験を基盤に組織学・分子生物学的実験など多角的な検討を駆使して新たな $I_1$ 受容体の作用メカニズムを明らかにすることによって、DEXの安全な使用環境を構築し、より多くの患者さんのニーズに応えられる医療の提供に貢献すると確信している。

### 3. 研究の方法

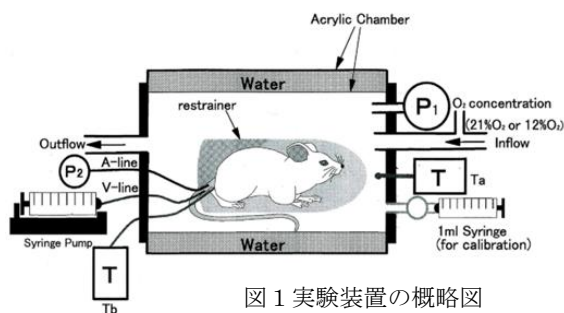
#### (1)成熟ラットにおける呼吸と循環の測定とデータ解析・検討(図1)

##### 【対象】成熟ラット

【準備】イソフルラン吸入麻酔下で尾動脈と尾静脈にカテーテルを留置し保温観察する。鎮痛薬と抗生物質投与後、ケージに戻して麻酔からの回復を数時間待った後、測定を行う。測定時、動物は柔らかい金属網でできた拘束器に入れて測定用のアクリル・チャンバーに静置する。激しい体動や体温(直腸温)上昇がないことを確認し、測定を始める(具体的な測定内容は、以下の内容1:~4:に示す)。尾静脈に留置したカテーテルから薬剤を投与し、呼吸循環に関する各指標の変化を観察する。DEXの他に、 $\alpha_2$ AD受容体の選択的拮抗薬であるatipamezolと $\alpha_2$ AD受容体/ $I_1$ 受容体の競合拮抗薬であるefaroxanを投与して、DEXの呼吸循環抑制効果に対する各々の拮抗作用を調べ、比較し検討する。基本的プロトコルは、申請者が過去に新生仔ラットを対象として行った実験方法に準拠する(3)。

##### <測定内容>

- ① 呼吸数、1回換気量、吸気時間、呼気時間  
測定用チャンバー内の圧変動から呼吸を測定する「バロメトリック法」(4,5)を用いる。この方法は元来、閉鎖式の保温器内に入れられた未熟児の呼吸モニター用に考案されたもので、この方法により、測定用チャンバー内の動物に触れることなく動物の自然な自発呼吸を測定することが出来る(分時換気量は呼吸数 $\times$ 1回換気量から算出する)。
- ② 血圧(収縮期・拡張期・平均血圧)と脈拍数  
チャンバー外に導出した尾動脈カテーテルを圧トランスデューサーに接続しモニターする。
- ③ 動脈血液ガス( $PaO_2$ 、 $PaCO_2$ 、pH)  
適時、尾動脈カテーテルから動脈血を採取し血液ガスを測定する(i-STAT®, Abbott社)。
- ④ ヘモグロビン、ヘマトクリット、血糖、血液電解質血液ガス測定用カートリッジは、血液ガスとともに血液生化学データを自動測定できる。



(2) 呼吸性不整脈 (RSA) の解析 (図2)

上記の測定により得られた結果は、そのまま、呼吸性不整脈 (以下、RSA) の解析にも利用する。RSA は呼気時と吸気時に心拍数が増減する現象で、正常状態で認められ、肺換気と血液循環との協調性を表す指標と考えられている。そこで今回は、RSA の解析を加えることにより、DEX が持つ強い循環抑制の効果と比較的弱いとされている呼吸抑制の効果との相互関係を調べることが可能である。

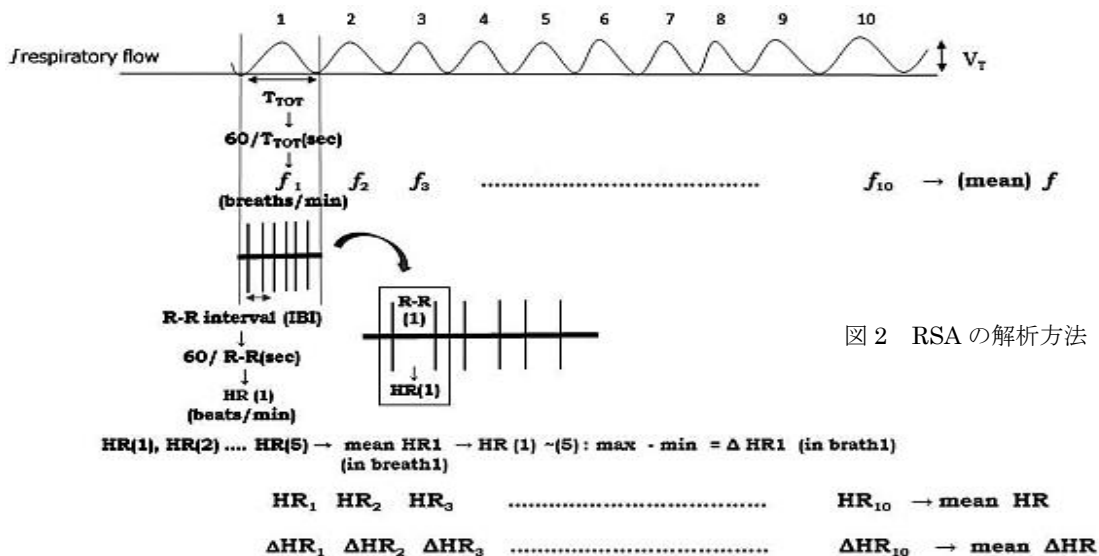
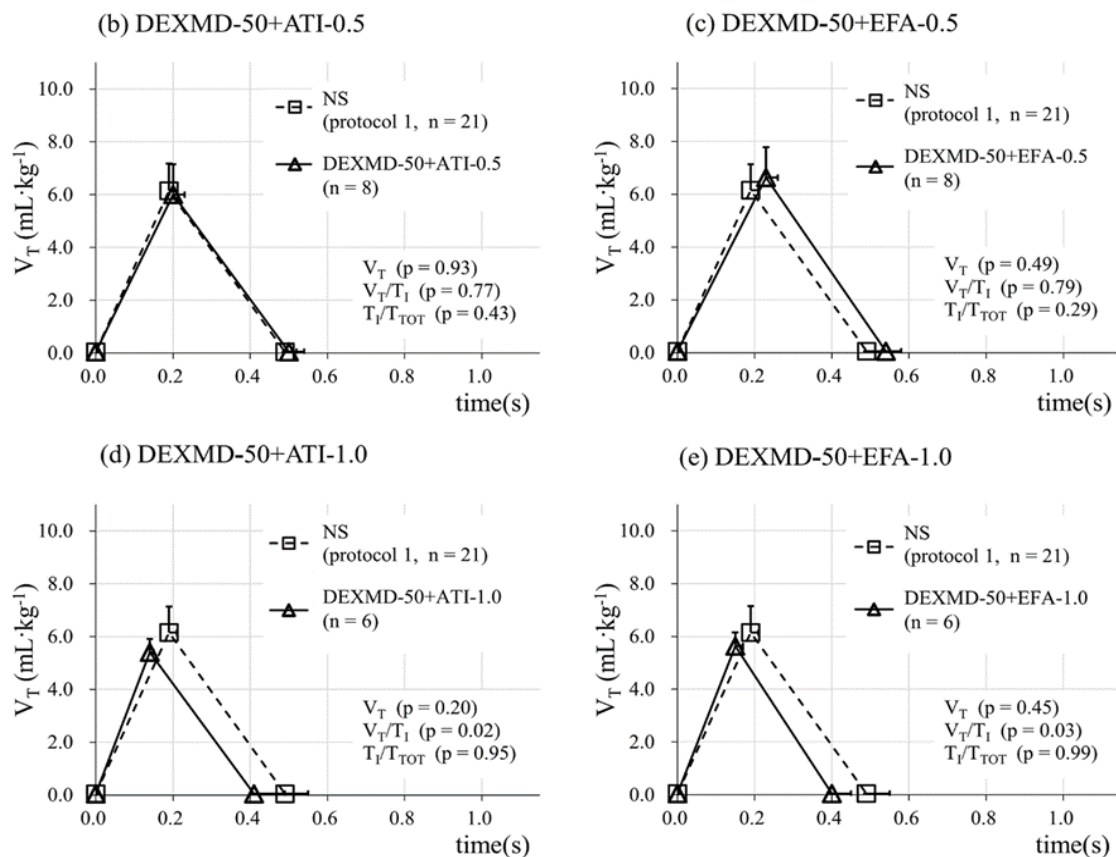


図2 RSAの解析方法

4. 研究成果

(1) 成熟ラットにおける呼吸循環及び呼吸パターン

まず、成熟ラットにおいて DEX 投与量の違いによって平均動脈圧の反応に差異が生じることを確認した。さらに、DEX の影響として PaO<sub>2</sub> の低下、PaCO<sub>2</sub> 上昇および pH 低下などの動脈血液ガス動態の変動と血中グルコース濃度の上昇を確認した。さらに、DEX 投与後に α<sub>2</sub>AD 受容体の選択的競合拮抗薬である atipamezole と α<sub>2</sub>AD 受容体と II 受容体の競合拮抗薬である efaroxan を追加投与し、DEX の呼吸循環抑制効果に対する各々の拮抗作用を調べたところ、新生仔ラットで確認された、efaroxan 投与による呼吸の駆動力の増加は認められなかった。これらのことから、呼吸循環系における α<sub>2</sub>AD 受容体と I<sub>1</sub> 受容体の機能的役割は、未熟な新生仔ラットと、成熟ラットとの間で異なることが示唆された(図3)(6)。



(図3) DEX+atipamezole or efaroxan 投与における呼吸パターンの図

(2) 新生仔と成熟ラットにおける RSA の比較検討

呼吸と循環の測定から RSA の解析を行った。さらに、以前行った新生仔ラットの研究(3)より新生仔ラットの RSA も解析を加え、その結果を比較検討した。その結果、新生仔ラットと成熟ラットの RSA には優位な差が生じることを見出した(表 1)(7)。

	<b>fR</b>	<b>HR</b>	<b>1/fR*100</b>	<b>HR/fR</b>	<b>RSA%</b>
<b>Newborn</b>	<b>107 ± 22<sup>†</sup></b>	<b>348 ± 24</b>	<b>0.98 ± 0.21</b>	<b>3.38 ± 0.59</b>	<b>0.99 ± 0.62<sup>†</sup></b>
<b>Adult</b>	<b>120 ± 13</b>	<b>364 ± 27</b>	<b>0.84 ± 0.09</b>	<b>3.06 ± 0.37</b>	<b>4.3 ± 1.48</b>

(表 1) 新生仔ラットと成熟ラットの呼吸循環及び RSA の比較

〈参考文献〉

- (1) Boblewski K, et al. Pharmacol Reports 2016; 68: 715-719.
- (2) Lowry JA & Brown JT. Clin Toxicol 2014; 52: 454-469.
- (3) Sato N, et al. Pediatr Anesth 2017; 27(5): 506-515.
- (4) 三浦明子ら. 日歯麻誌 2002; 30(3): 305-313.
- (5) Saiki C, et al. Acta Physiol Scand 2005; 183: 170-115.
- (6) Kitajima Y, et al. PLoS One 2022; 17(1): e0262263,
- (7) Sato HN, et al. The 15<sup>th</sup> Oxford Conference ProgramBook 2022; 102.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kitajima Yoichiro, Hashizume Nana Sato, Saiki Chikako, Ide Ryoji, Imai Toshio	4. 巻 17
2. 論文標題 Effect of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing adult rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0262263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0262263	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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kitajima Y, Hashizume N, Saiki C, Ide R, Imai T, Eishi Nakamura
2. 発表標題 Effect of dexmedetomidine on cardiorespiratory regulation in spontaneously breathing adult rats.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nana Sato Hashizume, Yoichiro Kitajima, Ryoji Ide, Chikako Saiki
2. 発表標題 Respiratory sinus arrhythmia of spontaneously breathing un-anesthetized newborn and adult rats.
3. 学会等名 The 15th Oxford Conference on Modelling and Control of Breathing（国際学会）
4. 発表年 2022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
---------	---------