

令和元年6月19日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2018

課題番号：26462333

研究課題名(和文)統合失調症による全身麻酔修飾機序の解明—海馬/扁桃体における脳科学的研究—

研究課題名(英文) Schizophrenia modifies the action of general anesthetics: Neuroscientific approach in amygdala/hippocampal preparation

研究代表者

廣田 弘毅 (Koki, Hirota)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授

研究者番号：30218854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の発症機序として、海馬/扁桃体の連携不全が示唆されている。今回我々は、統合失調症モデルラット(Maekawa M, et al. PLoS ONE 2009; 4:e5085)から抽出した海馬/扁桃体スライス標本を用い、統合失調症による全身麻酔作用修飾機序を検討した。ラットを麻酔した後、脳を抽出し海馬/扁桃体スライスを作製した。GABAリクルートメント(廣田弘毅、佐々木利佳他、臨床麻酔 2013; 37:603)を解析した結果、統合失調症ではシナプス伝達の過剰興奮をきたし、静脈麻酔覚醒後の興奮やせん妄に関与す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

精神疾患が全身麻酔薬作用に及ぼす影響に関する基礎的知見は乏しく、臨床における精神疾患症例の麻酔において、麻酔科医は限られた臨床経験をもとに手探りで麻酔管理を施行しているのが現状である。統合失調症の発症原因は不明であるが、最新の知見によると扁桃体/海馬などの感情回路の発達障害がその誘因の1つと考えられている(発達障害仮説)。

今回我々は、統合失調症モデルラットの扁桃体/海馬標本における全身麻酔薬の作用を検討した結果、抑制性伝達物質GABAの放出/再取り込みが障害されていることが明らかとなった。この知見は、今後臨床における統合失調症患者の麻酔管理に有用なエビデンスになると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have examined effects of general anesthetics on amygdala/hippocampal synaptic transmission in the absence and presence of schizophrenia. Schizophrenia model rats were produced with methylazoxymethanol acetate (MAM) administration. Stimulating electrodes were placed in radiatum stratum (Rad) to stimulate CA1, and in amygdala-hippocampal area (AH) to simulate amygdala inputs to hippocampus. Two sets of extracellular recording microelectrodes were positioned in cell bodies and dendrites of CA1 to record population spikes (PSs) and excitatory post-synaptic potentials (EPSPs), respectively. The train induced disinhibition (TID) protocol demonstrated that GABA recruitments schizophrenia model rats were deteriorated, suggesting that schizophrenia can modify anesthetic actions. The modification might explain delirium, excitation, or unexpected unstableness during general anesthesia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：統合失調症 扁桃体 海馬 シナプス伝達 全身麻酔薬 静脈麻酔薬

## 1. 研究開始当初の背景

精神疾患は、癌・心臓病・脳卒中・糖尿病と並ぶ成人病5大疾患の1つであり、臨床麻酔で遭遇する頻度は高い。しかしながら精神疾患が全身麻酔薬作用に及ぼす影響に関する基礎的知見は乏しく、臨床における精神疾患症例の麻酔において、麻酔科医は限られた臨床経験をもとに手探りで麻酔管理を施行しているのが現状である。

これまで我々は、脳スライス標本を用いた研究から、様々な病態・臨床的状況が全身麻酔薬作用に及ぼす修飾機序を明らかにしてきた。これまでに培った研究手法を応用し、本研究においては、神経新生抑制により統合失調症を発現させたモデルマウス (Le Pen G, et al. Neurosci 2006; 143:395-405) を用い、摘出した海馬/扁桃体複合スライス標本において、統合失調症が全身麻酔薬作用に及ぼす修飾メカニズムを神経生理学的に解明する。

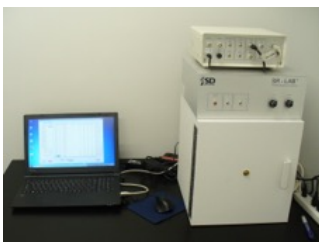
統合失調症の発症原因は多岐にわたると考えられ依然不明であるが、最新の知見によると海馬/扁桃体などの感情回路の発達障害がその誘因の1つと考えられている (Maekawa, et al. PLoS ONE 2009; 4:e5085)。すなわち幼少時期 (脳の発達期のある限られた期間) に海馬の神経新生が障害されると、海馬と扁桃体の神経結合に機能不全が生じる。この発達障害が引き金となって、青年期に扁桃体の過剰興奮および海馬や前頭前野・視床の機能障害を惹起し、「恐怖感」「妄想気分」「連想記憶の洪水」「幻覚」などの統合失調症に特有の症状が発現すると考えられている (発達障害仮説)。

## 2. 研究の目的

臨床麻酔科学の進歩に伴い、精神疾患患者に対する全身麻酔の機会は増加しつつあるが、精神疾患が全身

# 統合失調症モデルラットの作製

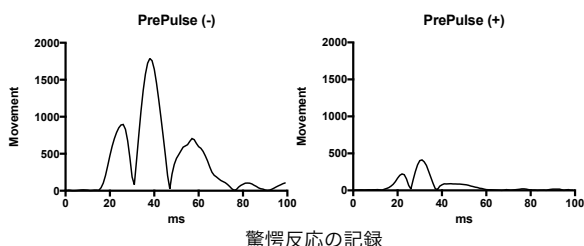
- 4週齢の雄性ウイスターラットに2週間にわたって連日、methylazoxymethanol acetate (MAM) を腹腔内投与した (1mg/kg)。この時期のMAM投与は海馬/扁桃体の神経新生を抑制し、10週齢以降に統合失調症を発症させる (SZ群)。対照ラットには生理食塩水を同様に投与した (C群)。
- 驚愕反応装置 (ニューロサイエンス、東京) を用いたPre-Pulse Inhibition (PPI) の測定により、SZ群ではC群に比較して有意にPPIが抑制されていることを確認した。



驚愕反応装置



ラットをASR測定用チャンバーに入れたところ



PPIとは、提示される音刺激の直前に先行する弱い音の前刺激をはさむことによって、音刺激に対する驚愕反応 (ASR) が減弱するという現象である。統合失調症症例でPPIは減弱する。

$$PPI (\%) = \{1 - ASR(+)/ASR(-)\} \times 100$$

ASR(+): プレパルス後のASRの平均値

ASR(-): プレパルスなしのASRの平均値

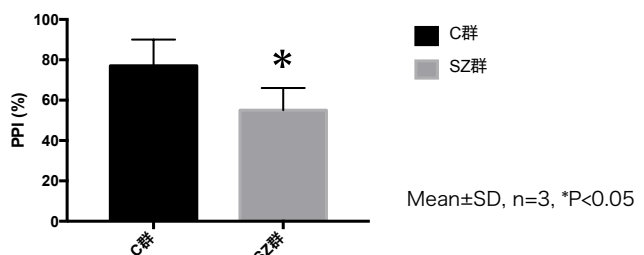


図 1. 驚愕反応装置による統合失調症発症の確認。

麻酔薬作用に及ぼす影響に関する基礎的知見は乏しい。近年の研究により統合失調症は、扁桃体の過剰興奮が誘因となって、海馬および前頭前野・視床の機能障害が生じる可能性が示唆されている。本研究において我々は、統合失調症モデル動物から摘出した海馬/扁桃体複合スライスを用い、統合失調症が全身麻酔薬作用を修飾する神経生理学的機序を検討した。その結果を基に統合失調症の影響を受けにくい全身麻酔薬を考察し、安全な全身麻酔法を確立することを最終目的とした。

### 3. 研究の方法

統合失調症モデルマウスは、神経新生抑制薬の投与により作製した。統合失調症モデルおよび対照マウスより脳を摘出し、海馬/扁桃体複合スライス標本を作製する。微小電極法により、シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬の作用機序を検討した。統合失調症モデルと対照マウスの結果を比較することより、統合失調症による全身麻酔薬作用の修飾メカニズムを神経生理学的に検討した。

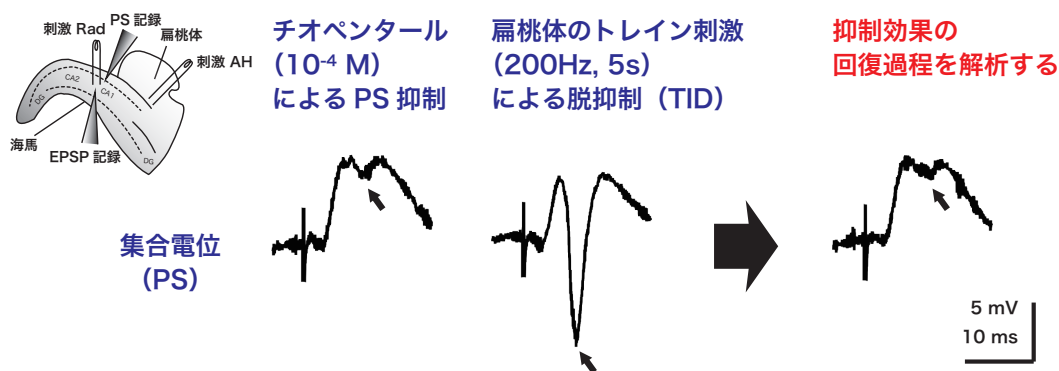
《モデルマウス作製 (図 1)》

3週齢(発育期)のC57BL/6Jマウスを、2週間にわたってメチルアゾキシメタノール酢酸(MAM, 1mg/kg)で処理し、海馬の神経新生を抑制することにより、10週齢(青年期)以降に統合失調症様症状が発現する(Guo, et al. J Neurosci 2013; 33:6691-6704)。症状の発現は、プレパルス抑制(PPI:先行刺激による驚愕反応の抑制)が障害されているかどうかで確認した(SZ群)。MAMの代わりに生理的食塩水で処理することにより、対照マウスを作製した(C群)。

《海馬/扁桃体スライス作製》

統合失調症モデルマウスおよび対照マウスを麻酔後断頭して大脳を摘出し、海馬/扁桃体複合スライス標

## Train-Induced Disinhibition (TID) — 扁桃体/海馬の神経結合を調べる —



### ■ TIDのメカニズム ■

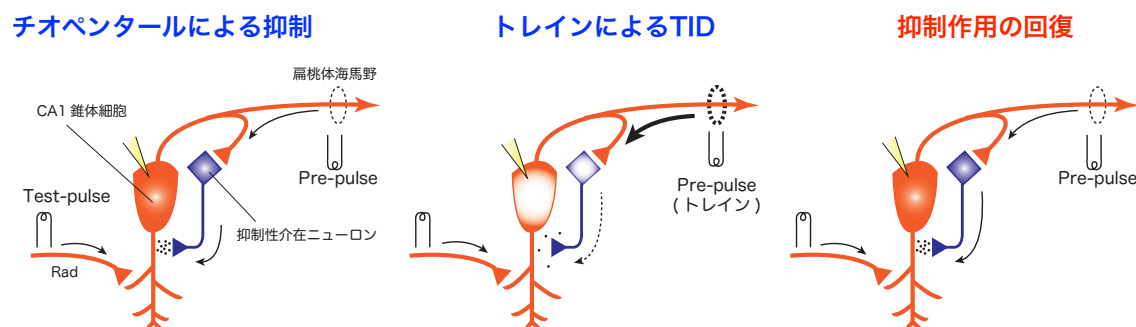


図 2. TID (Train Induced Disinhibition) による GABA リクルートメントの検討。

## 【結果】 TIDからの回復に及ぼす統合失調症の影響

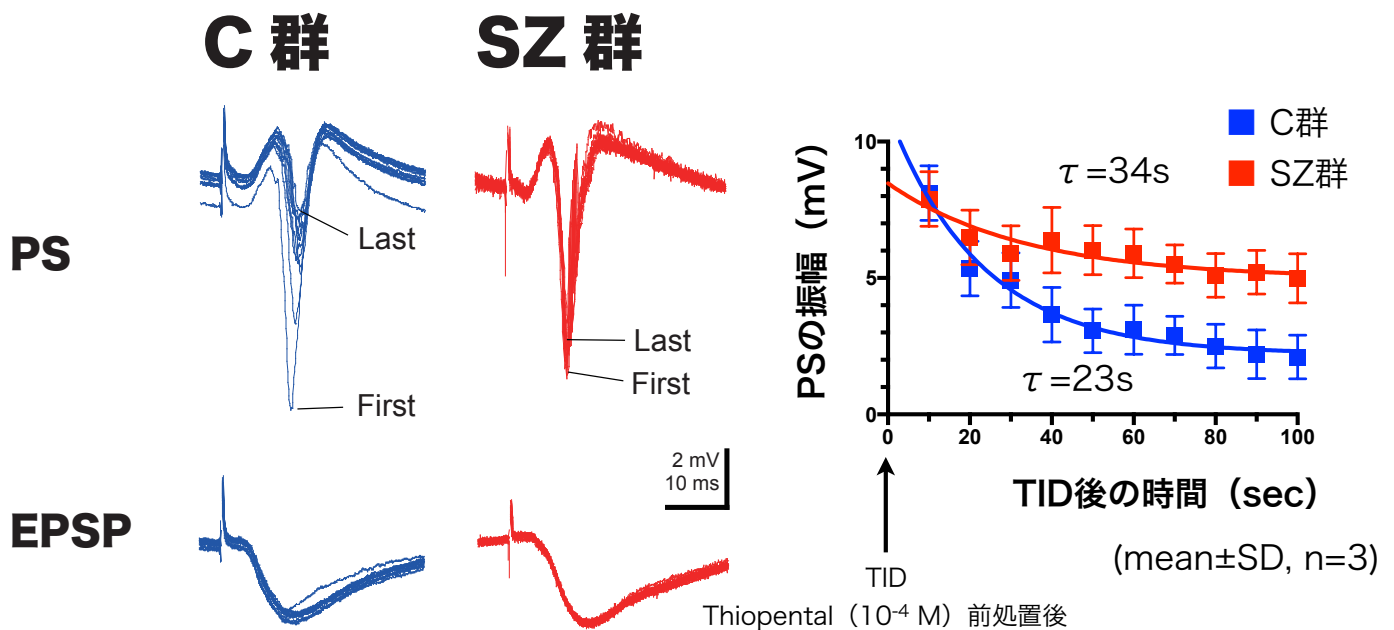


図3. 統合失調症によるTID (Train Induced Disinhibition) の修飾.

本を作成した。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に保つ (Hirota K, Roth SH: Anesth Analg 1997; 85:426)。2本の刺激電極および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、図3のように設置する。シナプス電位は電気刺激装置を用いて誘発し、微小電極増幅器で観察した。実験は除振台上で行った。

《神経生理学的実験》

我々は、海馬/扁桃体複合スライスを用いた神経生理学的検討から、扁桃体からの神経出力により、海馬における静脈麻酔薬の作用が調節されることをすでに明らかにしている (廣田弘毅, 佐々木利佳, 臨床麻酔 2013;37:603-614)。統合失調症モデルマウスにおいて同様の研究手法を適用し、扁桃体/海馬の機能障害が静脈麻酔薬 (プロポフォール, チオペンタール) 作用にどのような影響を与えるか、その作用メカニズムを検討した。

### 4. 研究成果

- (1) CA3 → CA1 における集合電位 (PS) および興奮性シナプス後電位 (EPSP) に及ぼすプロポフォール, チオペンタールの影響を検討したが, SZ群およびC群間に有意な違いは認められなかった。
- (2) 次に GABA リクルートメントに及ぼす全身麻酔薬の作用を検討するために TID (Train Induced Disinhibition) 実験を行った。TID は, シナプス前の抑制性伝達物質 (GABA) の一時的な枯渇により生じ, GABA 貯蔵の回復とともに再び PS 抑制が認められるようになる現象である (図2)。

# 統合失調症による静脈麻酔薬作用の修飾

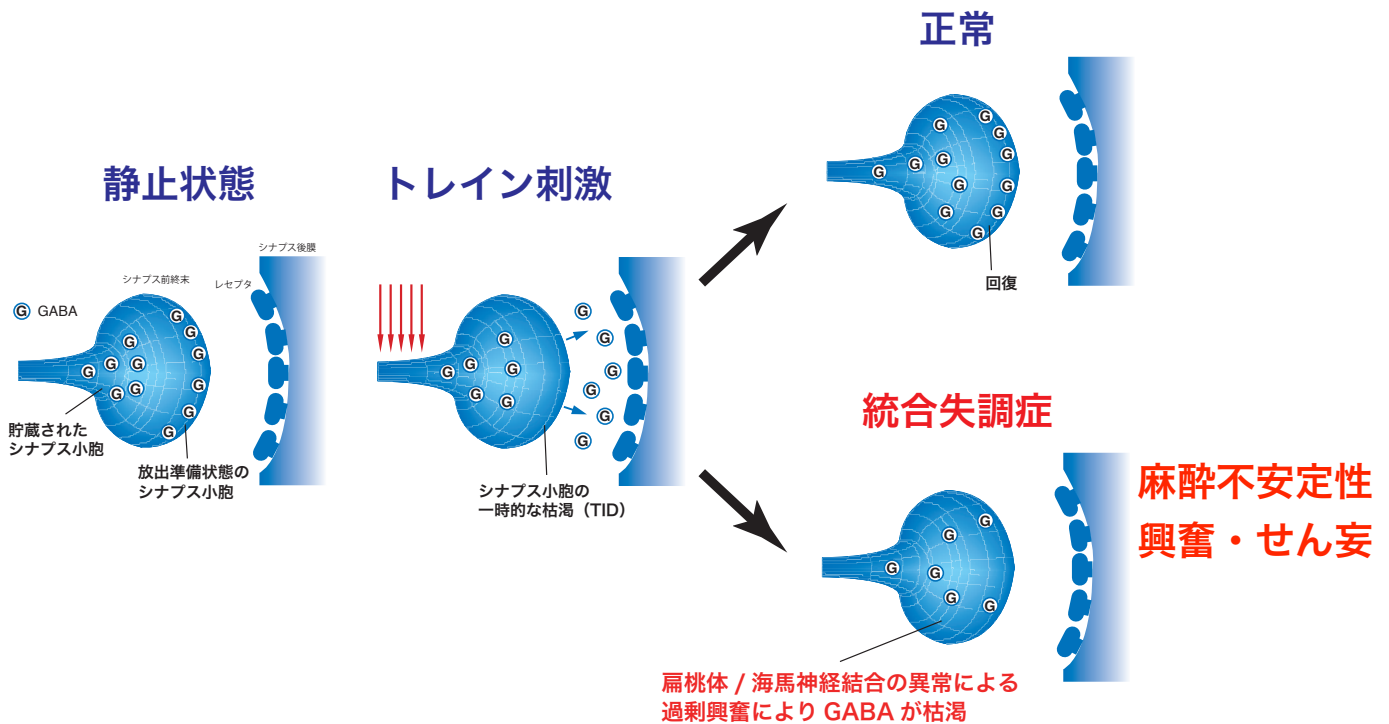


図 4. 統合失調症による麻酔不安定性や麻酔覚醒後の興奮・せん妄のメカニズム.

(3) SZ 群では、海馬と扁桃体の神経結合に異常が認められるため、TID が著明に遷延したと推察された (図 3).

(4) 統合失調症における TID の遷延は、静脈麻酔管理中の麻酔不安定性や麻酔覚醒後の興奮・せん妄に関与する可能性が示唆された (図 4).

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 佐々木利佳, 廣田弘毅: 吸入麻酔薬の作用機序. Anet 2014; 55:3-7
2. Koki Hirota, Rika Sasaki, Mitsuaki Yamazaki: Inhibitory actions of general anesthetics on hippocampal CA1 neurons modified by activation of amygdala circuitry are demonstrated on the novel amygdala-hippocampal slice preparation. Toxicology in Vitro. 2019; 60:173-179

[学会発表] (計 9 件)

1. 廣田弘毅. 術前の認知障害が術後せん妄と認知機能に与える影響. シンポジウム: 術後のせん妄と認知障害の最前線. 第 61 回日本麻酔科学会. 2014 年 5 月横浜.
2. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 山崎光章: 認知症は扁桃体と海馬の連携を修飾する - 扁桃体 / 海馬スライスを用いた神経科学的検討 -. 第 61 回日本麻酔科学会. 2014 年 5 月横浜.

3. 廣田弘毅. 麻酔科医の目でみたシナプス可塑性と NMDA 受容体. シンポジウム：麻酔科医が知っておくべき中枢神経系受容体. 第 62 回日本麻酔科学会. 2015 年 5 月神戸.
4. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 山崎光章：加齢は扁桃体と海馬の連携を修飾する－扁桃体 / 海馬スライスを用いた神経科学的検討（第 2 報）－. 第 62 回日本麻酔科学会. 2015 年 5 月神戸
5. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 山崎光章：新しい鎮静剤 JM-1232(-) の中枢神経作用は加齢の影響を受けない. 第 63 回日本麻酔科学会. 2016 年 5 月福岡.
6. 廣田弘毅：臨床に役立つ麻酔のメカニズム（リフレッシャーコース）. 第 63 回日本麻酔科学会. 2016 年 5 月福岡.
7. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章：統合失調症は静脈麻酔薬による GABA 放出作用を減弱する－統合失調症モデルラットの海馬 / 扁桃体スライスにおける電気生理学的検討－. 第 64 回日本麻酔科学会. 2017 年 6 月神戸.
8. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章：糖尿病は静脈麻酔薬による GABA 放出作用を減弱する－糖尿病モデルラットの海馬スライスにおける電気生理学的検討－. 第 65 回日本麻酔学会. 2018 年 5 月横浜.
9. 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章：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. 第 66 回日本麻酔科学会. 2019 年 5 月神戸.

〔図書〕（計 2 件）

1. 廣田弘毅：麻酔の作用機序. 日めくり麻酔科エビデンス アップデート（監修：山陰道明、編集：新山幸俊）. 克誠堂出版（東京）, 2017. pp1-11
2. 廣田弘毅：メカニズム探検ツアーにようこそ！ ”麻酔” 迷宮オデッセイ（単著）. 克誠堂出版（東京）, 2018, 総 137 ページ

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

ホームページ

[http://doctor-koki.sakura.ne.jp/Koki/Anesthetic\\_Mechanism/Anesthetic\\_Mechanism.html](http://doctor-koki.sakura.ne.jp/Koki/Anesthetic_Mechanism/Anesthetic_Mechanism.html)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

佐々木 利佳 Rika Sasaki (富山大学)

Sheldon H. Roth (University of Calgary, Canada)

※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、研究者個人に帰属されます。