

自己評価報告書

平成23年3月25日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390412

研究課題名（和文）蛍光蛋白導入マウスを用いた麻酔薬による抑制シナプス伝達分子調節機構の統合解析

研究課題名（英文）Analysis of general anesthetic actions on inhibitory synaptic transmission in GFP knock-in mice

研究代表者

西川 光一（NISHIKAWA KOUICHI）

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00334110

研究分野：麻酔神経科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：GFP、遺伝子改変、GABA、全身麻酔薬、抑制ニューロン

1. 研究計画の概要

本研究は、麻酔薬の中樞抑制作用における抑制シナプスの役割を解析するために、蛍光蛋白導入マウスを使って抑制神経細胞を可視化することで、分子シナプスレベルでの生理学・薬理学解析を推進するものである。研究の焦点は、鎮静、鎮痛、記憶の分子基盤に麻酔薬はどのような影響があるのか、また、発達段階の脳への麻酔薬の影響である。

2. 研究の進捗状況

脳に対する全身麻酔薬の長期的影響は、麻酔科医のみならず社会的にも注目を集める重要なテーマである。1990年代後半から、新生げっ歯類への麻酔薬投与が神経毒性と学習障害を起こすことが報告され、最近では新生霊長類でも麻酔薬が予定細胞死（アポトーシス）を増加させることが明らかとなった。麻酔投与後に観察されるアポトーシスの増加が、はたして学習障害や異常行動と直接的に関連するのか、

我々は今年度の研究実施計画に沿って、次の研究を行った。発達期の脳への麻酔薬の影響：出生後1-7日目の蛍光蛋白導入マウスに麻酔薬（セボフルラン1.5%、自発呼吸下に6時間）を投与して、長期的な学習能力や行動異常に関する実験を行った。生後3ヶ月までの成長と発達過程で、体重増加に有意な群間差はなく、またモリス水迷路試験での空間認知能力（2週にわたって10回以上施行）においても、セボフルラン投与群はcontrol群と

有意差がなかった。一方、非学習系不安を評価できる高架式十時迷路テストでは、セボフルラン投与マウス群で、closed armに存在する時間が有意に延長していた。この結果から、僅かではあるがセボフルランが脳内神経伝達物質のバランスなどに長期的な影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、GFP神経細胞の可視化による抑制系神経細胞（GABA neuron）への影響に関しては、セボフルラン（1.5%、6時間）投与による有意な変化が観察されなかった。しかしこれは、神経細胞数の比較であるため、抑制シナプスへの（強さ）の影響がなかったとは結論できない。さらに研究の問題点として、使用した麻酔薬の濃度・時間は適切であったか疑問が残る。マウスにおける臨床麻酔濃度は3%近くであるが、この濃度では呼吸抑制が顕著になる。呼吸や循環動態は問題なく保たれていたのかなど、今後詳細な検討が必要である。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している

現在までに当初計画していた実験の半分以上を終了しており、計画経過は順調である。これまでの研究成果は以下の5に示すような原著論文として掲載されており、また以上の業績が評価され、2010年度日本麻酔科学学会賞・第27回山村記念賞を受賞した。

4. 今後の研究の推進方策

今後さらに、発達段階の脳におけるGABA作

動性麻酔薬の影響に関して研究を推進する。発達段階の脳では細胞内のイオン濃度の変化によって、GABAの作用が興奮性になる時期が存在するため、麻酔薬の使用が悪影響をもたらす可能性がある、今後の研究のトピックと考えている。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Obata H, Kimura M, Nakajima K, Tobe M, Nishikawa K, Saito S: Monoamine-dependent, opioid-independent antihypersensitivity effects of intrathecally administered milnacipran, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, in a postoperative pain model in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 査読有 334:1059-1065, 2010
2. Takazawa T, Furue H, Nishikawa K, Uta D, Takeshima K, Goto F, Yoshimura M: Actions of propofol on substantia gelatinosa neurons in rat spinal cord revealed by *in vitro* and *in vivo* patch-clamp recordings. *European Journal of Neuroscience* 査読有 29:518-28, 2009
3. Kubo K, Nishikawa K, Hardy-Yamada M, Ishizeki J, Yanagawa Y, Saito S: Altered responses to propofol, but not ketamine, in mice deficient in the 65-kilodalton isoform of glutamate decarboxylase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 査読有 329:592-599, 2009
4. Nishikawa K, Matsuoka H, Saito S: Tracheal intubation with the PENTAX AWS (Airway scope) reduces changes of hemodynamic responses and bispectral index scores compared to the Macintosh laryngoscope. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 査読有 21:292-6, 2009
5. Kubo K, Nishikawa K, Ishizeki J, Hardy-Yamada M, Yanagawa Y, Saito S: Thermal hyperalgesia via supraspinal mechanisms in mice lacking glutamate

decarboxylase (GAD) 65. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 査読有 331:162-169, 2009

6. Ishizeki J, Nishikawa K, Kubo K, Saito S, Goto F: Amnestic concentrations of sevoflurane inhibit synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons through GABAergic mechanisms. *Anesthesiology* 査読有 108: 447-56, 2008
7. Kuroda M, Yoshikawa D, Koizuka S, Nishikawa K, Saito S, Goto F: The effects of isoflurane on adrenomedullin-induced hemodynamic responses in pithed rats. *European Journal of Anesthesiology* 査読有 13:1-6, 2008

[学会発表] (計 10 件)

[図書] (計 2 件)