

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K20028

研究課題名(和文)モノアミン神経系の吸入麻酔における役割の解明

研究課題名(英文)Role of histamine nervous system in inhaled anesthesia.

## 研究代表者

中村 正帆(NAKAMURA, Tadahito)

東北医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：80734318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、モノアミン神経系のうち覚醒の惹起及び維持に重要な役割を果たしているヒスタミン神経系が、現在主に使用されている吸入麻酔薬イソフルラン、セボフルラン、デスフルランの意識消失作用と関連していることが明らかになった。吸入麻酔導入期にはヒスタミン神経細胞が活性化し放出されたヒスタミンがH1受容体を介して大脳皮質を部分的に刺激するが、吸入麻酔薬濃度が高くなるとヒスタミン神経細胞が抑制され、大脳皮質活動が抑制させることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In present study, we focused on the relation between inhaled anesthetics and histamine nervous system. We found that histamine H1 receptor was involved in loss of consciousness induced by inhaled anesthetics and histamine release from histamine neurons in posterior hypothalamus was facilitated by inhaled anesthetics.

研究分野：薬理学

キーワード：吸入麻酔薬 中枢神経系薬理 ヒスタミン神経系

### 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔は意識消失、鎮痛、不動化の三要素からなり、安全な全身麻酔の遂行には、これら三要素を常に満たすように全身管理することが必要不可欠である。三要素のうちの意識消失を担うのが全身麻酔薬であり、これは吸入麻酔薬と静脈麻酔薬に分類される。多くの静脈麻酔薬は、抑制性のアミノ酪酸 (GABA) 受容体に結合しその作用を増強することで意識消失作用を発揮することが、近年の GABA 受容体の構造解析などを通して明らかになりつつある。一方で、吸入麻酔薬は特異的な結合部位が見つかっておらず、どのようなメカニズムで意識消失作用を発揮するのか、これまで明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

吸入麻酔薬が意識消失作用を発揮するには、覚醒を担う神経回路を直接的にあるいは間接的に調節することが必要であると推定される。覚醒を担う神経回路を構成しているのは、大脳皮質、視床、視床下部、橋、延髄などに局在する神経細胞群である。このうち、視床下部や中脳、延髄に神経核をもつモノアミン神経系は、覚醒時に興奮し種々の神経伝達物質を放出し、神経線維の投射先である大脳皮質などを刺激することで覚醒を惹起することが知られている。また覚醒の維持には、モノアミン神経系から放出されるモノアミン神経伝達物質の脳内濃度が関連している。覚醒に関連するモノアミン神経系には、結節乳頭核のヒスタミン、縫線核のセロトニン、青斑核のノルアドレナリンがあるが、これらのモノアミン神経系に対する吸入麻酔薬の作用は、その詳細が明らかになっていない。特に現在臨床において使用頻度の高いセボフルランとデスフルラン、動物実験で使用されるイソフルランの神経モノアミン動態に対する影響や、中枢神経系に発現するモノアミン受容体の吸入麻酔薬による意識消失における役割は、その全容が不明のままである。そこで本研究では、A) 吸入麻酔薬がモノアミン神経系に及ぼす影響と、B) 吸入麻酔薬の鎮静・意識消失作用におけるモノアミン神経系の役割の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

A) 吸入麻酔薬がモノアミン神経系に及ぼす影響の検討

吸入麻酔下、部位特異的に細胞外液 (脳脊髄液) をフリームービングマイクロダイアリス法でサンプリングし、高速液体クロマトグラフィーで定量することで、脳内モノアミン濃度の変化を経時的に測定する。

また吸入麻酔薬によるモノアミン神経細胞の興奮性の変化を、神経細胞活動性マーカーである c-fos の発現を指標に免疫組織染色で検討する。

B) 吸入麻酔薬の鎮静・意識消失作用にお

けるモノアミン神経系の役割

ヒスタミン受容体にはH1 からH4 の4つのサブタイプがある。これら受容体およびヒスタジンは脱炭酸酵素、ヒスタミン-N-メチルトランスフェラーゼノックアウトマウスを用いて、吸入麻酔薬に対する感受性を正向反射消失 (Loss of righting reflex: LORR) や麻酔導入後動がなくなるまでの不動化時間、LORRからの回復時間など行動実験で評価する。また野生型マウスにセロトニン、ノルアドレナリン拮抗薬を投与し、同様の実験を行う。

さらに吸入麻酔薬により実際に大脳皮質活動が抑制されているか、皮質活動の抑制が行動実験の結果と一致するかを、フリームービング脳波測定によって検討する。

### 4. 研究成果

A) 吸入麻酔薬がモノアミン神経系に及ぼす影響

吸入麻酔下の脳内細胞外ヒスタミン濃度は、低用量イソフルランでは増加し、高用量イソフルランでは減少した (図1)。低濃度イソフルランにおいては、ヒスタミン神経細胞が局在する結節乳頭核の神経細胞で c-fos の発現が増加した。

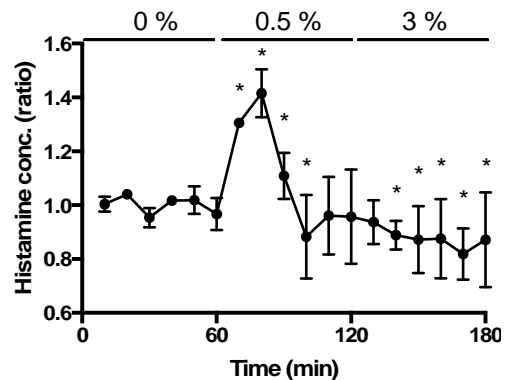


図1 イソフルラン吸入下における脳内細胞外ヒスタミン濃度の変化

B) 吸入麻酔薬の鎮静・意識消失作用におけるモノアミン神経系の役割

ヒスタミン受容体ノックアウトマウスのうちヒスタミン1型受容体ノックアウトマウスが、吸入麻酔薬に対して高い感受性を示すことが明らかになった。具体的にはヒスタミン1型受容体ノックアウトマウスはLORRのEC50が低く、不動化時間が短く、吸入麻酔薬投与と中止後覚醒までの時間が長かった。

吸入麻酔薬によってヒスタミン受容体1型受容体ノックアウトマウスの大脳皮質活動が、野生型と比べてより強く抑制されていることが、脳波測定によって明らかになった。野生型では全身麻酔で見られるバースト・サプレッションを認めたが、ヒスタミン1型受容体ノックアウトマウスではより強い抑制を示す平坦化脳波が観察された (図2)。

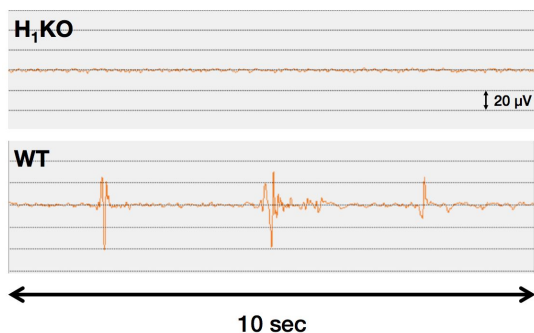


図2 イソフルラン吸入下における野生型(WT)とヒスタミン1型受容体ノックアウト(H1KO)マウスの脳波波形

#### 5. 主な発表論文等

(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5件)

- 1) Miura Y, Yoshikawa T, Naganuma F, Nakamura T, Iida T, Karpati A, Matsuzawa T, Yanai K. Characterization of murine polyspecific monoamine transporters. *FEBS Open Bio* 9: 237-248, 2017. DOI: 10.1002/2211-5463.12183 (査読有)
- 2) Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Mohsen A, Iida T, Miura Y, Sugawara A, Yanai K. Role of histamine H3 receptor in glucagon-secreting alphaTC1.6 cells. *FEBS Open Bio* 5: 36-41, 2015. DOI: 10.1016/j.fob.2014.12.001 (査読有)
- 3) Murakami M, Yoshikawa T, Nakamura T, Ohba T, Matsuzaki Y, Sawamura D, Kuwasato K, Yanagisawa T, Ono K, Nakaji S, Yanai K. Involvement of the histamine H1 receptor in the regulation of sympathetic nerve activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 453(3): 584-589, 2015. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.02.009 (査読有)
- 4) Kasajima A, Fujishima F, Morikawa T, Kawasaki S, Konosu-Fukaya S, Shibaraha Y, Nakamura T, Yoshikawa T, Iijima K, Koike T, Watanabe M, Shibata C, Sasano H. G-cell hyperplasia of the stomach induces ECL-cell proliferation in the pyloric glands in a paracrine manner. *Pathology International* 65(5): 259-263, 2015. DOI: 10.1111/pin.12276 (査読有)
- 5) Iida T, Yoshikawa T, Matsuzawa T, Naganuma F, Nakamura T, Miura Y, Mohsen A, Harada R, Iwata R, Yanai K. Histamine H3 receptor in primary mouse microglia inhibits chemotaxis, phagocytosis, and cytokine secretion. *Glia* 63(7):

1213-1225, 2015. DOI: 10.1002/glia.22812 (査読有)

[学会発表](計12件)

- 1) Nakamura T, Matsuzawa T, Mogilevskaya M, Mogi A, Yoshikawa T, Naganuma F, Okamura N, Yanai K. The effect of H3 receptor antagonist on neuropathic pain. HISTAMINE 2017, 2017年5月11日~13日、Amsterdam (the Netherlands)
- 2) Tamii T, Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Karpati A, Matsuzawa T, Okamura N, Yanai K. Role of histamine receptors in desflurane anesthesia. 第90回日本薬理学会年会、2017年3月15日~17日、長崎(長崎パブリックホール)
- 3) Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Karpati A, Tamii T, Okamura N, Yanai K. Role of histamine neurons in isoflurane anesthesia. 第39回日本神経科学大会、2016年7月20日~22日、横浜(パシフィコ横浜)
- 4) 民井亨、中村正帆、吉川雄朗、小林収、山内正憲、谷内一彦 Interactions between histaminergic neuronal system and isoflurane anesthesia in mice. 日本麻酔科学会第63回学術集会、2016年5月27日~29日
- 5) Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Karpati A, Miura Y, Karpati A, Yanai K. Electroencephalogram of H1KO mice under isoflurane anesthesia. European Histamine Research Society 45th annual meeting, 2016年5月11日~14日、Florence (Italy)
- 6) Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Karpati A, Tamii T, Okamura N, Yanai K. Interactions between histaminergic neuronal system and isoflurane anesthesia in mice. 第89回日本薬理学会年会、2016年3月9日~11日、横浜(パシフィコ横浜)
- 7) 中村正帆、吉川雄朗、長沼史登、三浦大和、飯田智光、松澤拓郎、堀米愛、Karpati A, 谷内一彦 ヒスタミン神経系におけるイソフルランの作用 第19回日本ヒスタミン学会、2015年11月13日~14日、仙台(東北大学片平さくらホール)
- 8) Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Kobayashi O, Kaneko M, Yamauchi M, Yanai K. Role of histaminergic neuronal system in isoflurane anesthesia. ANESTHESIOLOGY 2015, 2015年10月24日~28日、San Diego (USA)

- 9) 中村正帆、吉川雄朗、長沼史登、三浦大和、飯田智光、松澤拓郎、堀米愛、Karpáti A、谷内一彦 イソフルランの麻酔作用におけるヒスタミン神経系の役割、第 66 回日本薬理学会北部会、2015 年 9 月 18 日、富山（富山国際会議場）
- 10) 吉川雄朗、長沼史登、三浦大和、矢内敦、堀米愛、**中村正帆**、望月貴年、谷内一彦、Mechanism of brain histamine clearance、第 38 回日本神経科学大会、2015 年 7 月 28 日～31 日、神戸（神戸国際会議場）
- 11) **Nakamura T**, Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Miura Y, Yanai K, H1-knocked out mouse had high sensitivity to isoflurane anesthesia, European Histamine Research Society 44th annual meeting, 2015 年 5 月 6 日～9 日、Malaga (Spain)
- 12) Naganuma F, Yoshikawa T, **Nakamura T**, Miura Y, Matsuzawa T, Yanai K, Analysis of histamine N-methyltransferase deficient mice, European Histamine Research Society 44th annual meeting, 2015 年 5 月 6 日～9 日、Malaga (Spain)

〔図書〕(計 1 件)

- 1) Yanai K, Hiraoka K, Kárpáti A, Naganuma F, Okamura N, Tashiro M, **Nakamura T**, and Yoshikawa T. Histamine H1 receptor occupancy in human brain. In: *Histamine Receptors: Preclinical and Clinical Aspects* (Eds. Blandina P and Passani BM. ISBN: 978-3-319-40306-9), pp312-325, Springer 2016. (査読有)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

中村正帆 (NAKAMURA, Tadaho)

東北医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：80734318