

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16753

研究課題名(和文) 吸入麻酔におけるヒスタミン神経系の役割：部位特異性と興奮性の解析

研究課題名(英文) Role of histaminergic nervous system in general 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) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：脳部位特異的にH1受容体が欠損したマウス(H1KO)が吸入全身麻酔薬に対してどのような感受性を示すか検討したところ、特定の脳部位においては野生型と比較して高い感受性を示す傾向があったが、統計学的に有意な差を認めなかった。神経細胞特異的H1KOとアストロサイト特異的H1KOにおける行動薬理学実験を実施したところ、神経細胞特異的またはアストロサイト特異的H1KOは共に吸入麻酔薬からの回復が延長した。このH1受容体による覚醒制御には、視床下部に存在するある神経核からの神経投射が関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会の高齢化に伴い高齢の手術麻酔患者が増加している。術後認知機能障害は高齢患者の主要な術後合併症の一つである。本研究の結果から、吸入全身麻酔薬からの覚醒には神経細胞だけでなくアストロサイトに発現するH1受容体が関与していることが示唆された。これまでの研究でヒスタミン神経系による認知記憶機能の制御が明らかになっているので、部位特異的なアプローチだけでなく細胞特異的なH1受容体へのアプローチが、全身麻酔からの回復を促進しその後の認知記憶機能障害を予防するため研究基盤になる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Region-specific H1 knock-out mice showed normal in recovery from general anesthesia. On the other hand, astrocyte-specific H1 KO as well as neuron-specific H1 KO had the prolonged recovery status from general anesthesia.

研究分野：薬理学

キーワード：ヒスタミン神経系 吸入麻酔薬

1. 研究開始当初の背景

後部視床下部の結節乳頭核に由来するヒスタミン神経系は意識覚醒に重要な役割を果たしているが、全身麻酔の意識消失作用におけるヒスタミン神経系の役割は不明な点が多かったため、申請者らはその役割の解明に取り組んできた。その結果、H1 受容体全身ノックアウトマウス(H1KO)が、野生型 (WT)に比べて吸入麻酔薬の感受性が高いことを明らかにした。これは吸入麻酔薬の意識消失作用に H1 受容体が重要な役割を果たしていることを示唆する。しかしながら、H1 受容体は脳の広範囲にわたり発現しており、どの脳部位の H1 受容体が吸入麻酔薬の意識消失作用に関わっているかは不明のままであった。また H1 受容体は中枢神経系を構成する複数の細胞に発現しているが、どの細胞に発現する H1 受容体が関与しているかも不明であった。

2. 研究の目的

どの脳部位の H1 受容体が全身麻酔の意識消失作用に関与しているかを明らかにする、また神経細胞あるいはグリア細胞に発現する H1 受容体が関与しているか検討することを目的とした。

3. 研究の方法

吸入麻酔薬の意識消失作用における部位特異的・細胞特異的 H1 受容体の役割の検討するために、部位特異的あるいは細胞特異的に H1 受容体をノックアウトし、吸入麻酔への反応性を評価した。コンディショナルノックアウトマウス作製には、Cre-loxp システムとアデノ随伴ウイルス (AAV)の定位脳微量注入を用いた。

4. 研究成果

コンディショナルノックアウト用の H1 受容体 flox マウス、Cre recombinase を発現するアデノ随伴ウイルス (AAV-Cre)、コントロールベクター (AAV-GFP) については、作成済みである。H1 受容体 flox マウスに対して、ウイルスベクターを局所注射し、部位特異的に H1 受容体が欠損したマウスを作製した。具体的には、ウイルスベクターを H1 受容体が発現している青斑核 (ノルエピネフリン神経) や縫線核 (セロトニン神経)、腹側被蓋野 (ドパミン神経)、VLPO (GABA 神経)、視床下部外側野 (オレキシン神経)、前脳基底部 (アセチルコリン神経)、海馬、視床へ注射し、免疫組織化学的手法で H1 受容体発現の減少を確認した。また H1 受容体 flox マウスと CaMK2-Cre, Gfap-Cre マウスを掛け合わせるにより神経細胞あるいはアストロサイト特異的 H1KO を作製した。その後、吸入麻酔薬 (イソフルラン・セボフルラン・デスフルラン) に対する感受性を、LORR や導入時間などの行動実験で評価したところ、脳部位特異的 H1KO は特定の脳部位において、野生型と比較して高い感受性を示す傾向があったが、統計学的に有意な差を認めなかった。一方、神経細胞特異的 H1KO とアストロサイト特異的 H1KO における行動薬理学実験を実施したところ、神経細胞特異的またはアストロサイト特異的 H1KO は共に吸入麻酔薬から

の回復が延長した。さらに表面脳波解析を行い、吸入麻酔により神経活動にどのような変化が生じたか、定量的に検討したところ、神経細胞特異的あるいはアストロサイト特異的 H1KO は共に、皮質活動の著明な抑制と覚醒時における徐波化の遷延を認めた。これらの結果から、神経細胞だけではなくアストロサイトに発現する H1 受容体も全身麻酔薬による意識消失作用に関与していることが初めて明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Saito Kana, Kaiho Yu, Tamii Toru, Nakamura Tadah, Kameyama Eri, Yamauchi Masanori | 4. 巻 33 |
| 2. 論文標題 Intraoperative hemorrhage in revision total hip arthroplasty: a retrospective single-center study | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Anesthesia | 6. 最初と最後の頁 399 ~ 407 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02644-2 | 査読の有無 有 |
| 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 - |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名 Naganuma Fumito, Nakamura Tadah, Yoshikawa Takeo, Iida Tomomitsu, Miura Yamato, Karpati Aniko, Matsuzawa Takuro, Yanai Atushi, Mogi Asuka, Mochizuki Takatoshi, Okamura Nobuyuki, Yanai Kazuhiko | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 15899 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16019-8 | 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 - |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Karpati Aniko, Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadah, Iida Tomomitsu, Matsuzawa Takuro, Kitano Haruna, Harada Ryuichi, Yanai Kazuhiko | 4. 巻 137 |
| 2. 論文標題 Histamine elicits glutamate release from cultured astrocytes | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences | 6. 最初と最後の頁 122 ~ 128 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2018.05.002 | 査読の有無 有 |
| 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 - |

| | |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名 Yoshikawa Takeo, Nakamura Tadah, Yanai Kazuhiko | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Histamine N-Methyltransferase in the Brain | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 737 ~ 737 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20030737 | 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 - |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名 Nakamura Tadahito, Hiraoka Kotaro, Harada Ryuichi, Matsuzawa Takuro, Ishikawa Yoichi, Funaki Yoshihito, Yoshikawa Takeo, Tashiro Manabu, Yanai Kazuhiko, Okamura Nobuyuki | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Brain histamine H1 receptor occupancy after oral administration of desloratadine and loratadine | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives | 6. 最初と最後の頁 e00499 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/prp2.499 | 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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Toru Tamii, Tadahito Nakamura, Masanori Yamauchi, Takeo Yoshikawa, Kazuhiko Yanai |
| 2. 発表標題 The Role of Histamine H1 Receptors in Loss of Consciousness induced by Sevoflurane. |
| 3. 学会等名 ANESTHESIOLOGY2018 Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Toru Tamii, Tadahito Nakamura, Fumito Naganuma, Takeo Yoshikawa, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai |
| 2. 発表標題 H1 receptor deletion facilitates loss of consciousness induced by inhaled general anesthetics. |
| 3. 学会等名 World Histamine Symposium 2018, A satellite symposium of WCP2018, 2nd Joint Symposium of European and Japanese Histamine Research Societies (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Tadahito Nakamura, Takeo Yoshikawa, Kazuhiko Yanai |
| 2. 発表標題 HISTAMINE CLEARANCE THROUGH POLYSPECIFIC TRANSPORTERS AND HISTAMINE N-METHYLTRANSFERASE IN THE BRAIN |
| 3. 学会等名 World Histamine Symposium 2018, A satellite symposium of WCP2018, 2nd Joint Symposium of European and Japanese Histamine Research Societies (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Tadahito Nakamura, Takuro Matsuzawa, Maria Mogilevskaya, Asuka Mogi, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Nobuyuki Okamura and Kazuhiko Yanai |
| 2. 発表標題 THE EFFECT OF H3 RECEPTOR ANTAGONIST ON NEUROPATHIC PAIN |
| 3. 学会等名 Histamine 2017 1st Joint meeting of the European and Japanese Histamine Research Societies (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------------|
| 1. 発表者名 中村正帆、吉川雄朗、岡村 信行 |
| 2. 発表標題 ヒスタミンNメチルトランスフェラーゼのin vivo機能解析 |
| 3. 学会等名 第68回日本薬理学会北部会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Toru Tamii, Tadahito Nakamura, Masanori Yamauchi, Takeo Yoshikawa, Kazuhiko Yanai |
| 2. 発表標題 Role of Histamine Receptors in Desflurane Anesthesia |
| 3. 学会等名 ANESTHESIOLOGY2017 Annual Meeting of American Society of Anesthesiologists (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 T Nakamura, F Naganuma, T Yoshikawa, N Okamura and K Yanai |
| 2. 発表標題 BEHAVIORAL CHANGES RELATED TO INCREASED BRAIN HISTAMINE |
| 3. 学会等名 Novel Pain Therapeutics: from Basic Research to Clinical Translation and Rehabilitation (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 T Nakamura, T Yoshikawa, M Tashiro, N Okamura, K Yanai |
| 2. 発表標題 Histamine H1 receptor occupancy measured by PET in the human brain after oral administration of desloratadine |
| 3. 学会等名 48th Meeting of the European Histamine Research Society (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|------------------------------------------|
| 1. 発表者名 黒柳浩志、田中聖人、長沼史登、中村正帆、岡村 信行 |
| 2. 発表標題 中枢ヒスタミン神経細胞の急性刺激はマウス攻撃行動を惹起する |
| 3. 学会等名 第70回日本薬理学会北部会 |
| 4. 発表年 2019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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|