

令和元年6月4日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K17298

研究課題名(和文) 認知症ならびにうつ病患者への静脈内鎮静法の安全性の検証と新規ストレス軽減法の開発

研究課題名(英文) Verification of the safety of intravenous sedation to patients with dementia and depression, and development of novel stress mitigation method

研究代表者

山田 麻記子 (Yamada, Makiko)

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：20556526

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)：Handling stressによって、ストレッサーを認識・認知するネットワーク、不安や恐怖などの情動発現に関係するネットワークでのモノアミン神経活動が亢進した。ミダゾラムとNBI127914の局所投与は、ストレス状況下のこれらの神経活動の亢進を抑制するのに対し、デクスメデトミジンは、ストレス状況下のこれらの神経系の活動の亢進を抑制しなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科治療はストレスを引き起こすストレッサーとなることが少なくない。歯科麻酔臨床では、ストレス軽減に静脈内鎮静法が有効である。しかしながら高次脳機能に障害・変調をきたしているとされているこれらの患者に、同じく静脈内麻酔薬を用いた静脈内鎮静法の応用が適切なのか否か、その基本的な検討はほとんど行われていない。

本研究では、高次脳機能の面から静脈内鎮静法のこれらの精神疾患への応用の安全性の検討し、さらに静脈内鎮静法に替わる安全性の高い新たな歯科治療ストレス軽減法の可能性についても検討していく。

研究成果の概要(英文)：Handling stress enhanced monoaminergic activity in networks that recognize and recognize stressors, and networks related to emotional expression such as anxiety and fear. Local infusion of midazolam and NBI127914 inhibited the enhanced of these neural activity under stress conditions, whereas dexmedetomidine did not inhibit the enhanced.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：静脈内鎮静法 マイクロダイアリス ストレス うつ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

歯科治療はストレスを引き起こすいわゆるストレッサーとなることが少なくない。

我が国では1990年後半以降、認知症ならびにうつ病の患者数が急増している。これらの精神疾患は、いずれも高次脳機能の障害・変調が原因とされている。現在の歯科麻酔科臨床では、これら認知症やうつ病といった高次脳機能の障害・変調が原因の精神疾患患者の歯科治療ストレス軽減にも静脈内鎮静法が応用されている。しかしながら、これらの高次脳機能の障害・変調が原因の疾患にミダゾラム、プロポフォール、デクスメドミジンなどいずれも高次脳機能を構成するニューラルネットワークに作用機転を持つ薬物を使用する妥当性や安全性の検討はほとんど行われていない。

### 2. 研究の目的

歯科麻酔科臨床では、歯科治療ストレスを軽減させる方法として静脈内鎮静法が行われている。我が国では、1990年後半以降、精神疾患、なかでも認知症ならびにうつ病の患者数が急増し、これらの患者に静脈内鎮静法を行う機会が増えている。しかしながら高次脳機能に障害・変調をきたしているこれらの精神疾患患者への静脈内鎮静法の応用が適切なのか否かその検討はほとんど行われていない。

本研究は、動物疾患モデルを用いて高次脳機能の面から静脈内鎮静法のこれらの精神疾患への応用の安全性を検討する。さらに静脈内鎮静法に替わるこれらの精神疾患患者に安全性の高い新たな歯科治療ストレス軽減法の可能性についても検討する。

### 3. 研究の方法

(1) ペントバルビタール全身麻酔下に、デュアルマニピュレータ型脳定位固定装置を用いて、ラット脳2部位に、それぞれ1本ずつ、計2本マイクロダイアリスプロブを挿入した。挿入する脳部位は、ストレッサーを認識・認知するニューラルネットワークでは、青斑核と大脳皮質内側前頭前野、不安や恐怖などの情動発現に関係するニューラルネットワークでは、背側縫線核と扁桃体基底外側核とした。

(2) ペントバルビタール麻酔覚醒24時間以降に、無麻酔、無拘束、自由行動状態のラットにマイクロダイアリスシリンジポンプによってマイクロダイアリス灌流液(人工脳脊髄液)の灌流を開始した。灌流は、挿入した脳2部位のプロブに同時に行う。脳2部位での神経活動マイクロダイアリスによりプロブ内に流入してくるシナプス間隙内の神経伝達物質を含む灌流液を、高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器に、脳内2部位のサンプルから同時に神経伝達物質を定量測定した。

(3) 高速液体クロマトグラフィー・電気化学検出器で、サンプル中の神経伝達物質ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンを定量測定した。

ミダゾラム、デクスメドミジン、NBI27914を脳内の局所に投与し、ストレスのない自由行動状態とHandling stressを10分間負荷した状態での神経伝達物質の変動を検討した。

(4) ラットを安楽死させた後、摘出した脳から標本作製して、プロブ部位の組織学的検証を行った。

### 4. 研究成果

ストレッサーを認識・認知するネットワーク、その認識・認知から不安や恐れなどの陰性情動を発現に関係するネットワーク、以上の2つのニューラルネットワークへのストレッサーの作用をうつ病モデルラット(現在進行中)、対照群としてWistarラットで検討した。ストレスを負荷した場合のこれらのネットワークへの、精神鎮静法薬の作用をこれらの疾患モデルラット(現在進行中)とWistarラットで検討した。

対照群であるWistarラットでは、Handling stressによって、ストレッサーを認識・認知するネットワークである青斑核とその投射先である前頭前野での細胞外ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンが増加した。その認識・認知から不安や恐れなどの陰性情動を発現に関係するネットワークでは、背側縫線核と扁桃体基底核外側での前頭前野での細胞外ノルアドレナリン、ドパミン、セロトニンが増加した。

対照群であるWistarラットでは、ミダゾラムの局所投与は、ストレス状況下のこれらの神経活動の亢進を抑制するのに対し、デクスメドミジンは、ストレス状況下のこれらの神経系の活動の亢進を抑制しなかった。さらに新たなストレス軽減法に用いる新規候補薬としてNBI27914についても検討を行った結果、Wistarラットでは、ストレス状況下のこれらの神経活動の亢進を抑制した。

アルツハイマー型認知症モデルは作成困難な為、実験中止とした。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Muraoka H, Oshibuchi H, Kawano M, Kawano T, Tsutsumi T, Yamada M, Ishigooka J, Nishimura

K, Inada K. Escitalopram attenuates fear stress-induced increase in amygdalar dopamine following methamphetamine-induced sensitisation: Implications of fine-tuning action of selective serotonin reuptake inhibitors on emotional processing. Eur J Pharmacology 5(834) 1-9 2018 査読有  
10.1016/j.ejphar.2018.06.033

Kawano T, Oshibuchi H, Kawano M, Muraoka H, Tsutsumi T, Yamada M, Ishigooka J, Nishimura K, Inada K. Diazepam suppresses the stress-induced dopaminergic release in the amygdala of methamphetamine-sensitized rat. Eur J Pharmacology 15(834) 247-254 2018 査読有  
10.1016/j.ejphar.2018.05.048

〔学会発表〕(計 2 件)

Takaaki Kawano, Hidehiro Oshibuchi, Masahiko Kawano, Hiroyuki Muraoka, Takahiro Tsutsumi, Makiko Yamada, Jun Ishigooka, Katsuji Nishimura, Ken Inada Diazepam suppresses the stress-induced dopaminergic release in the amygdala of methamphetamine-sensitized rat 第31回国際神経精神薬理学会 2018

金子富美, 河原幸江, 岸川由紀, 花田雄樹, 山田麻記子, 河原 博, 西 昭徳 シタロプラム慢性投与は, 大脳皮質のドパミンおよびノルアドレナリン神経系のストレス応答を変化させる: 大脳皮質のセロトニン5-HT1A受容体の役割 第90回日本薬理学会年会 2017

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号(8桁):

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 河原 博

ローマ字氏名: (Hiroshi Kawahara)

研究協力者氏名：河原 幸江  
ローマ字氏名：(Yukie Kawahara)

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。