

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09756

研究課題名（和文）精神疾患への静脈内鎮静法の安全性の検証と新たな歯科治療ストレス軽減法の開発

研究課題名（英文）Verification of safety of intravenous sedation for psychiatric disorders and development of new dental stress reduction methods

研究代表者

河原 博（Kawahara, Hiroshi）

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号：10186124

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）： 歯科治療ストレスを軽減する方法として現在広く用いられている静脈内鎮静法を、うつ病患者に対して応用する事が妥当性か否か、うつ病モデルラットを用いて高次脳機能の観点から検討した。その結果、静脈内鎮静法薬であるミダゾラム、デクスメトミジンともに、うつ病モデルラットと健常ラットの、ストレスの認知・認識、不安や恐怖などの情動発現、情動記憶の形成に対して同様の作用を持つことが明らかとなった。

また、歯科治療ストレスを軽減させる新規候補薬として脳ストレスホルモン受容体拮抗薬CP376395についても同様の作用があることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科治療は患者にとってストレスとなることがある。そのような歯科治療によるストレスを軽減させるため、薬物を投与して歯科治療ストレスを軽減させる静脈内鎮静法と呼ばれる方法が現在行われている。本研究は、最近その患者数が急増しているうつ病患者に静脈内鎮静法を応用しても安全なのか、モデル動物を用いて脳内神経活動から基礎的に検討した。

その結果、静脈内鎮静法に用いる薬物は、うつ病モデル動物、健康モデル動物ともに脳内神経活動に対して同様に作用する事を明らかとし、静脈内鎮静法をうつ病患者に用いることの安全性を確認した。また、新たな歯科治療ストレス軽減法薬についても検討を行った。

研究成果の概要（英文）： Whether it is appropriate to apply the intravenous sedation method, which is currently widely used as a method for reducing dental treatment stress, to depressed patients, from the viewpoint of higher brain function using depression model rats, investigated. As a result, both the intravenous sedatives midazolam and dexmedetomidine have similar effects on stress cognition / recognition, emotional expression such as anxiety and fear, and emotional memory formation in depression model rats and healthy rats. It became clear to have.

In addition, it was clarified that the brain stress hormone receptor antagonist CP376395 has a similar effect as a new candidate drug for reducing dental stress.

研究分野： 歯科麻酔学

キーワード： ストレス 精神鎮静法 ベンゾジアゼピン 抗不安薬 鎮静薬 脳内神経系

1. 研究開始当初の背景

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。すなわち、認知症に関しては、2025年に予測患者数が700万人を超え65歳以上高齢者のうち5人に1人が発症するとされ、うつ病に関しては、生涯有病率が全人口の3~7%となるとされている。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・変調をきたしている精神疾患患者の歯科治療ストレス軽減にも、ミダゾラム、プロポフォール、デクスメトミジンなどを用いた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、デクスメト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ことの妥当性や安全性の検討はほとんど行われていない。

また、静脈内鎮静法に用いられることは現在少ないが解離性静脈麻酔薬ケタミンが、その少量投与によって難治性うつ病を劇的に改善することが精神科領域で最近明らかとなるなど、静脈内鎮静法に用いられてきた薬物の高次脳機能への作用そのものも未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

近年その患者数が急増している認知症とうつ病などの精神疾患、すなわち高次脳機能に障害・変調をきたしているこれらの精神疾患患者に現在広く行われている静脈内鎮静法を行うことが妥当なのか否か、また、安全なのか否かを高次脳機能の観点から明らかにすることを目的とした。さらに、最近、新規ストレス軽減薬の候補として注目されている薬物としてCRF₁受容体選択的拮抗薬に着目し、高次脳機能に障害・変調をきたしている精神疾患患者の静脈内鎮静法に替わる新たなストレス軽減方法の可能性を検討することも目的とした。

以上により、近年急増している精神疾患患者により適切で安全性の高いストレス軽減法の開発を最終目的とした。

3. 研究の方法

広く認められた信頼性の高い脳図譜 (brain map) が発表され、脳内複数部位のマイクロダイアリシスの可能な研究動物として Wistar ラット、うつ病モデルラットとして WKY ラットを用いた。

セボフルラン全身麻酔下に、デュアルマニピュレータ型脳定位固定装置 (David Kopf Instrument, Model 962) を用いて、マイクロダイアリシスプローブを植入了。

挿入脳部位は、ストレスを認識・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 情動記憶を形成するネットワークとした。

セボフルラン麻酔覚醒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シスシリジポンプ (ESP-64, エイコム社) によってマイクロダイアリシス灌流液 (人工脳脊髄液) の灌流を開始した。灌流は、挿入した脳部位のプローブ全てに同時に行い、透析により脳内からプローブ内に流入してくるシナプス間隙に存在する神経伝達物質を含む灌流液を、オートサンプルインジェクター (M-500, エイコム社) によって、高速液体クロマトグラフィー (HPLC-700, エイコム社) に注入した。

高速液体クロマトグラフィーに注入する灌流液サンプル中のノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンを、高速液体クロマトグラフィー用 ODS 逆相系分離カラムを用いて分離し、マイクロダイアリシス用電極を装着した電気化学検出器 (ECD-700, エイコム社) で定量した。

研究対象とする薬物は、マイクロダイアリシスプローブを介して灌流投与もしくは静脈内投与し、ストレスのない自由行動状態あるいは Handling stress を10分間負荷した状態での神経伝達物質の変動からニューラルネットワークを形成する神経系の活動動態を解析した。

ラットを安楽死させた後、摘出した脳から標本作製して、プローブ植入部位の組織学的検証を行った。

ラットに負荷するストレスとしては、従来多くの研究で用いられてきた再現性と信頼性の高いストレスとして、Handling stress (Science 286:1155-1158, 2005. Francis D. et al. ヒトの手によるハンドリングを10分程度行うもの、中程度の情動ストレスを引き起こす) とした。

研究対象とする精神鎮静法薬は、ベンゾジアゼピン系薬ミダゾラム、_{2A}受容体作動薬デクスメトミジンとし、新規ストレス軽減候補薬としてCRF₁受容体選択的拮抗薬CP376395について検討を行った。はじめに Handling stress、ミダゾラム、デクスメトミジンの検討から開始し、その後 CP376395に関する検討を行った。

4. 研究成果

マイクロダイアリシスプローブの挿入脳部位は、ストレスを認識・認知する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ネットワークで

は背側縫線核と扁桃体基底外側核、情動記憶を形成するネットワークでは背側海馬と腹側被蓋野とした。ミダゾラム、デクスメドミジンは、CRF1受容体選択的拮抗薬を局所灌流する部位は、青斑核、背側縫線核、腹側被蓋野とした。

(1)神経活動

ストレスを認識・認知するネットワーク

大脳皮質内側前頭前野のセロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン神経活動が、Wistarラット、WKYラットでHandling中に亢進した。

不安や恐怖などの情動発現に関するネットワーク

扁桃体基底外側核のセロトニン、ノルアドレナリン神経活動が、Wistarラット、WKYラットでHandling中に亢進した。側坐核shellと腹側被蓋野のドーパミン神経活動がHandling中にWistarラット、WKYラットで亢進した。

情動記憶を形成するネットワーク

背側海馬歯状回のセロトニンとノルアドレナリン神経活動がHandling中にWistarラット、WKYラットで亢進した。

(2)脳内神経活動への各種薬物の作用

ストレスを認識・認知するネットワーク

ミダゾラム、デクスメドミジンは、Handling stressを負荷していない、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの大脳皮質内側前頭前野セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン神経活動を抑制した。CP376395は、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの大脳皮質内側前頭前野セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン神経活動に対して影響がなかった。

ミダゾラムは、Handling中のWistarラット、WKYラットの大脳皮質内側前頭前野セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制した。CP376395は、Handling中のWistarラット、WKYラットの大脳皮質内側前頭前野セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン神経活動の亢進を軽度抑制した。デクスメドミジンは、Handling中のWistarラット、WKYラットの大脳皮質内側前頭前野セロトニン、ドーパミン、ノルアドレナリン神経活動の亢進をいずれも抑制しなかった。

不安や恐怖などの情動発現に関するネットワーク

ミダゾラム、デクスメドミジンは、Handling stressを負荷していない、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの扁桃体基底外側核のセロトニン、ノルアドレナリン神経活動を抑制した。CP376395は、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの扁桃体基底外側核セロトニン、ノルアドレナリン神経活動に対して影響がなかった。

ミダゾラムは、Handling中のWistarラット、WKYラットの扁桃体基底外側核のセロトニン、ノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制した。CP376395は、Handling中のWistarラット、WKYラットの扁桃体基底外側核のセロトニン、ノルアドレナリン神経活動の亢進を軽度抑制した。デクスメドミジンは、Handling中のWistarラット、WKYラットの扁桃体基底外側核のセロトニン、ノルアドレナリン神経活動の亢進を抑制しなかった。

ミダゾラム、デクスメドミジンは、Handling stressを負荷していない、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの側坐核shellと腹側被蓋野のドーパミン神経活動を抑制した。CP376395は、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの側坐核shellと腹側被蓋野のドーパミン神経活動に影響がなかった。

ミダゾラムは、Handling中のWistarラット、WKYラットの側坐核shellと腹側被蓋野のドーパミン神経活動の亢進をほぼ抑制した。CP376395は、Wistarラット、WKYラットのHandling中の側坐核shellと腹側被蓋野のドーパミン神経活動の亢進を軽度抑制した。デクスメドミジンは、Handling中のWistarラット、WKYラットの側坐核shellと腹側被蓋野のドーパミン神経活動の亢進を抑制しなかった。

情動記憶を形成するネットワーク

ミダゾラム、デクスメドミジンは、Handling stressを負荷していない、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの背側海馬歯状回のセロトニンとノルアドレナリン神経活動を抑制した。CP376395は、Handling stressを負荷していない、無拘束・自由行動状態安静時のWistarラット、WKYラットの背側海馬歯状回のセロトニンとノルアドレナリン神経活動に影響がなかった。ミダゾラムは、Handling中のWistarラット、WKYラットの背側海馬歯状回のセロトニンとノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制した。CP376395は、Handling中のWistarラット、WKYラットの背側海馬歯状回のセロトニンとノルアドレナリン神経活動の亢進を軽度抑制した。デクスメドミジンは、Handling中のWistarラット、WKYラットの背側海馬歯状回のセロトニンとノルアドレナリン神経活動の亢進を抑制しなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Fujii-Abe K, Umino M, Kawahara H, Terada C, Satomura K, Fukayama H	4. 巻 61
2. 論文標題 New method for postoperative pain relief using a combination of noxious and non-noxious stimuli after impacted wisdom tooth extraction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 364-369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2334/josnusd.18-0187	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 Hidaka Y, Chiba-Ohkuma R, Karakida T, Onuma K, Yamamoto R, Fujii-Abe K, Saito M, Yamakoshi Y, Kawahara H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Combined effect of midazolam and bone morphogenetic protein-2 for differentiation induction from C2C12 myoblast cells to osteoblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 218-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/pharmaceutics12030218	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 Ishikawa T, Imai S, Nakano T, Terai T, Okumura T, Hanada N, Kawahara H	4. 巻 20
2. 論文標題 Combined effect of midazolam and bone morphogenetic protein-2 for differentiation induction from C2C12 myoblast cells to osteoblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Pacific Journal of Dentistry	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田麻記子、阿部佳子、脇山瑠美、河原幸江、河原 博
2. 発表標題 ミダゾラムとデクスメデトミジンの中樞神経系作用機構 - 脳内モノアミン神経系からの検討 -
3. 学会等名 第47回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yukie Kawahara, Yuki Hanada, Yoshinori Ohnishi, Takahide Shuto, Mahomi Kuroiwa, Naoki Sotogaku, Akinori Nish
2. 発表標題 p11 in cholinergic interneurons of the nucleus accumbens is essential for dopamine responses to rewarding stimuli
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 早川佳男、吹田憲治、大貫芳樹、石川美佐緒、伊藤愛子、八木澤由佳、松尾一朗、奥村 敏、河原 博
2. 発表標題 口腔ストレスに起因する心疾患に対する抗ヘルペス薬（ピダラビン）の予防効果
3. 学会等名 第40回日本歯科薬物療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日高亨彦、大熊理紗子、唐木田丈夫、山本竜司、阿部佳子、斉藤まり、山越康雄、河原 博
2. 発表標題 C2C12細胞から骨芽細胞への分化誘導のためのmidazolamとBMP-2の併用効果
3. 学会等名 第40回日本歯科薬物療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 日高亨彦、阿部佳子、河原 博
2. 発表標題 ミダゾラムの骨芽細胞分化誘導としての Drug repositioning の可能性
3. 学会等名 第48回日本歯科麻酔学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢島愛美、河原 博
2. 発表標題 三叉神経支配領域炎症によって誘発される広汎性慢性痛の薬理学的特徴
3. 学会等名 第48回日本歯科麻酔学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 今井 裕 (監修) 河原 博 他	4. 発行年 2020年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 184
3. 書名 歯科衛生士必須 有病者歯科学	

1. 著者名 福島 和昭 (監修)、河原 博 他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 614
3. 書名 歯科麻酔学 第8版	

〔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
研究分担者	河原 幸江 (Kawahara Yukie) (10279135)	久留米大学・医学部・准教授 (37104)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	阿部 佳子 (Abe Keiko) (30401334)	鶴見大学・歯学部・准教授 (32710)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関