

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K09322

研究課題名（和文）環境エンリッチメントは麻酔の質を向上させるか—扁桃体/海馬における脳科学的研究—

研究課題名（英文）Does enriched environment improve quality of anesthesia? Neuroscientific research in amygdala/hippocampus

研究代表者

廣田 弘毅 (Hirota, Koki)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：30218854

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）：今回我々は、ラット扁桃体/海馬の神経回路モデルを用い、環境エンリッチメント（EE）が全身麻酔薬作用に及ぼす影響を検討した。3週齢の雄性Wistarラットを2群に分け、標準環境（SE群）および豊かな環境（EE群）で8-12週間飼育した。ラットを麻酔して扁桃体/海馬スライスを作製し電気生理学的検討を行った。両群において全身麻酔薬（チオペンタール、デスフルラン）は集合電位を抑制したが、その抑制程度はEE群がSE群に対して有意に（ $P=0.03$ ）亢進していた。8-12週間のEEは扁桃体/海馬間の神経結合を豊かにし、全身麻酔薬の作用を増強すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

実験動物を豊かな環境で飼育して心理的幸福感を与えると（環境エンリッチメント：EE），扁桃体および海馬の神経新生が亢進し、情動行動および記憶・学習能力に影響を及ぼすことが知られている。当該研究の知見からEEは扁桃体/海馬間の神経結合を豊かにし、全身麻酔作用を安定化することが明らかとなった。術前の精神状態が中枢神経系に影響を及ぼし全身麻酔作用を修飾することが示唆されることから、術前に病院スタッフによる精神的ケアを行った患者では、極度の不安を抱えた患者に比較して、手術中の全身麻酔薬の必要量が少なく麻酔作用が安定すると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In order to test the hypothesis that environmental enrichment (EE) can modify actions of general anesthetics, we studied effects of general anesthetics on synaptic transmission in amygdala-hippocampal slice preparation from the rats reared in standard environment (SE) and EE. Inhibitory actions of general anesthetics in CA1, with activation of amygdala, were enhanced by EE, suggesting that neurotransmitter recruitment was accelerated by EE. The modification was more prominent in the presence of intravenous anesthetics than with volatile agents. Together with previous our study on aging brain, EE might compensate age-related impairment on hippocampal synaptic transmission.

研究分野：麻酔科学

キーワード：環境エンリッチメント 全身麻酔薬 扁桃体 海馬 ラット 揮発性麻酔薬 静脈麻酔薬

## 1. 研究開始当初の背景

術前に病院スタッフによる精神的ケアを行った患者では、極度の不安を抱えた患者に比較して、手術中の全身麻酔薬の必要量が少なく麻酔作用が安定することが報告されている。その脳科学的メカニズムは不明であるが、精神的ケアが中枢神経系に何らかの影響を及ぼし、全身麻酔作用を修飾したと推察される。

実験動物を豊かな環境で飼育して心理的幸福感を与えると(環境エンリッチメント: Enriched Environment; 以下EE), 扁桃体および海馬の神経新生が亢進し、情動行動および記憶・学習能力に影響を及ぼすことが知られている。一方、扁桃体と海馬は双方向性の神経結合を有し、ストレスなどで神経新生が抑制されると扁桃体/海馬連携に失調をきたし様々な精神症状を生じる。

上記の知見から“EEは扁桃体/海馬間の神経結合を豊かにし、全身麻酔作用を安定化する。”という仮説をたて、この仮説を脳科学的に検証するとともに、そのメカニズムを解明する。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、全身麻酔薬作用に及ぼすEEの影響を脳科学的に解明することである。これまで我々は、脳スライス標本を用いた研究から、様々な病態・臨床的状況が全身麻酔薬作用に及ぼす修飾機序を明らかにしてきた。近年、我々は試行錯誤の結果、海馬と扁桃体間の神経結合を温存した扁桃体/海馬複合スライス標本を独自に作製した。その結果、海馬シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬の作用は扁桃体からの神経入力により修飾され、扁桃体を人為的に興奮させると麻酔作用が修飾されることを見出した。さらに、薬理学的に扁桃体/海馬失調を生じさせた統合失調症モデル動物では、扁桃体からの修飾が破綻しているために海馬における全身麻酔薬の作用が著しく不安定化することを報告した。

以上の我々の一連の研究成果を踏まえて、“EEは扁桃体/海馬連携を豊かにし、海馬シナプス伝達における全身麻酔薬作用を安定化する。”という仮説をたてた。この仮説を脳科学的に検証することは、麻酔の質と安全性の向上、患者にとってより快適な全身麻酔法の確立に寄与すると考えられる。

## 3. 研究の方法

3週齢の雄性Wistarラットを2群に分け、標準環境(SE群)およびぜいたく環境(EE群)で8~12週間飼育した。EEの効果を音響誘発驚愕反応(ASR)で確認した後、ラットを麻酔し扁桃体/海馬スライスを作製した。刺激電極を海馬放線状層(Rad)および扁桃体海馬野(AH)、記録電極を海馬CA1錐体細胞および樹状突起部に刺入して集合電位の振幅(PS)および興奮性シナプス後電位の立上り速度(EPSP)を記録し、興奮性および抑制性シナプス伝達から構成される神経回路モデルを作製した。結果はmean ± SDで表し、two-way ANOVAを用いてP<0.05を有意とした。

## 4. 研究成果

AHのプレパルスで扁桃体からの入力をシミュレートした後、Radにテストパルスを与えPSおよびEPSPを誘発した。このプロトコルにより海馬CA1領域の抑制性介在ニューロンが扁桃体依存性に活性化された神経回路が形成される。両群において静脈麻酔薬プロポフォールおよび揮発性麻酔薬デスフルランは濃度依存性にPSを抑制し、その抑制程度はEE群がSE群に対して有意に亢

進していた。EEによる抑制亢進効果は、デスフルランよりもプロポフォールにおいて顕著に認められた。

結語: 8~12週間のEEは扁桃体/海馬間の神経結合を豊かにし、全身麻酔薬の作用を増強すると考えられた(図)。

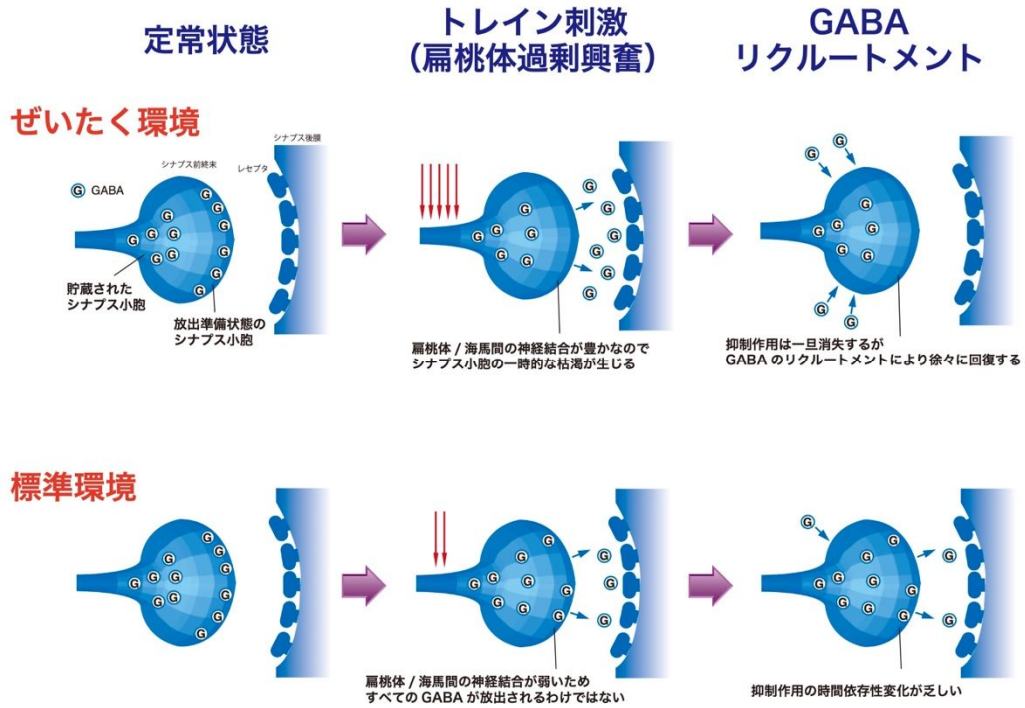


図. ぜいたく環境により扁桃体/海馬間の神経結合が豊かになり、全身麻酔薬の作用が増強するメカニズム。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 真鍋優希子, 小宮良輔, 田中温子, 佐々木利佳, 廣田弘毅, 山崎光章	4. 巻 42
2. 論文標題 分離肺換気デバイスの選択に周大な麻酔計画を要した腹臥位鏡視下食道亜全摘術の2症例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 13-20
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 谷里菜, 吉田雅, 本田康子, 佐々木利佳	4. 巻 28
2. 論文標題 Goldenhar症候群の新生児に対し気管挿管と気管内チューブの交換を複数回施行した1例	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本小児麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 46-50
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 弘田悠奈, 伊東久勝, 吉田雅, 前田幸貴, 廣田弘毅, 山崎光章	4. 巻 42
2. 論文標題 ロボット支援下腹臥位食道切除術中に発生した緊張性気胸への対策	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 457-461
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 廣田弘毅	4. 巻 1/25
2. 論文標題 医療安全の落とし穴ー麻酔科医が絶えず監視ー	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 北日本新聞	6. 最初と最後の頁 1/25
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 無
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 廣田弘毅, 佐々木利佳, 本田康子	4. 巻 70
2. 論文標題 脳内環境と麻酔メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 700-713
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 無
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 廣田弘毅	4. 巻 27
2. 論文標題 麻酔はなぜかかるのか? 今はどのように考えられているのか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 971-981
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 無
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 伊東久勝, 廣田弘毅	4. 巻 27
2. 論文標題 先生, 全身麻酔中は眠ってるだけなんですか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 1207-1217
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 無
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 Hirota K, Sasaki R, Yamazaki M	4. 巻 60
2. 論文標題 Inhibitory actions of general anesthetics on hippocampal CA1 neurons modified by activation of amygdala circuitry are demonstrated on the novel amygdala-hippocampal slice preparation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicology in Vitro	6. 最初と最後の頁 173-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tiv.2019.05.025. Epub 2019 Jun 1.	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 廣田弘毅	4. 巻 68
2. 論文標題 究極の麻酔	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 1041
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 無
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 廣田弘毅
2. 発表標題 わからなくなるわけがわかるシンポジウム
3. 学会等名 第3回麻酔メカニズム研究会Re-Born (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本菜摘, 廣田弘毅
2. 発表標題 臨時・緊急手術を安全に行うために -臨時・緊急手術申し込み用紙の作成から運用まで-
3. 学会等名 第22回富山県公的病院医療安全研究大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣田弘毅
2. 発表標題 科学でワカラナイことをどう考えるか 麻酔の謎・意識の謎・宇宙の謎
3. 学会等名 科学番組BSフジ「ガリレオX」 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 全身麻酔薬は神経ネットワークを断片化するが, 非麻酔薬GABA A作動薬は断片化しない. ラット嗅内皮質スライスにおける相互相関解析
3. 学会等名 第69回日本麻酔科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅
2. 発表標題 なぜ若い女性は術中覚醒しやすいか? -神経ネットワークの断片化から解析した基礎的研究-
3. 学会等名 第42回臨床麻酔学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 ぜいたく環境のネズミは麻酔が効きやすいか《第2報》
3. 学会等名 第68回日本麻酔科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣田弘毅
2. 発表標題 麻酔メカニズム放浪記 ~新たな仮説を求め, まだ見ぬ実験系を模索し, 彷徨う~
3. 学会等名 麻酔メカニズム研究会 Re-born (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 ぜいたく環境のネズミは麻酔が効きやすいかーラット扁桃体/海馬スライスのシナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬の作用と環境エンリッチメントによる修飾ー
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木利佳, 廣田弘毅, 本田康子, 山崎光章
2. 発表標題 扁桃体/海馬スライスにおける麻酔不安定性チャートを用いた「麻酔の質」定量化の試み
3. 学会等名 第66回日本麻酔科学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 佐々木利佳, 山崎光章	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 106
3. 書名 消化器の術前術後アセスメント	

1. 著者名 廣田弘毅	4. 発行年 2021年
2. 出版社 克誠堂	5. 総ページ数 216
3. 書名 麻酔からの美しい覚醒と抜管	



1. 著者名 廣田弘毅	4. 発行年 2020年
2. 出版社 克誠堂出版（東京）	5. 総ページ数 239
3. 書名 麻酔の作用機序，新山幸俊編：日めくり麻酔科エビデンス アップデート3	

1. 著者名 廣田弘毅	4. 発行年 2021年
2. 出版社 克誠堂出版（東京）	5. 総ページ数 -
3. 書名 鎮静，新山幸俊編：美しい覚醒と抜管	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>全身麻酔のメカニズム -Ether Dayより21世紀へ向けて-</p> <p><a href="https://drkokisiteb.myportfolio.com/anesthetic-mechanism">https://drkokisiteb.myportfolio.com/anesthetic-mechanism</a></p>
--

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	佐々木 利佳  (Sasaki Rika)  (10345572)	富山大学・学術研究部医学系・助教    (13201)	

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
---------	---------