

気管番号：13201

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20791067

研究課題名 (和文) 認知症による全身麻酔薬の修飾作用の解明および安全な麻酔法の確立

研究課題名 (英文) Effects of general anesthetics in hippocampus of SAM mice and establishment of the safety for Anesthesia in senile dementia

研究代表者

佐々木 利佳 (Rika Sasaki)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・助教

研究者番号：10345572

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・ 麻酔・蘇生学

キーワード：認知症, 海馬, 全身麻酔薬, シナプス伝達

1. 研究計画の概要

近年安全な麻酔薬の開発により, 高齢者が全身麻酔使用下に手術を受けることが可能となったが, 高齢者の増加に伴い増加している, 認知機能障害やアルツハイマー病のような神経変性疾患における麻酔薬作用の変化については未だ明らかでない.

我々は, 認知機能障害・アルツハイマーモデル動物として老化促進モデルマウス (SAM P8) を使用し, 認知機能障害に及ぼす全身麻酔薬作用の影響について検討し, 安全な麻酔法確立に努める.

2. 研究の進捗状況

【方法】対象：SAM R1; controlとSAM P8で比較した. SAMマウスを麻酔後断頭し海馬スライス標本 (400 μ m) を作成した. 2本の刺激電極をシャーファー側枝 (Sch) と海馬白板 (Alv) に, 細胞外記録電極をCA1錐体細胞体領域に置き, 集合電位 (PS) を記録した.

実験① Pre-pulseとしてAlvに刺激を与えた反回性抑制あり (Prepulse+) と反回性抑制なし (Prepulse-) の2つの神経回路を同時記録した.

実験② Pre-pulseとしてAlvにTrain刺激 (200Hz) を与え海馬抑制性介在ニューロンを活性化後, SchへのTest-pulseによりPSを誘発した.

【結果】

実験①より, Prepulse+では全身麻酔薬はSAM R1と比較してSAM P8においてPS抑制作用の増強を認めた. この結果は揮発性麻酔よりも静脈麻酔薬において顕著であった. この結果か

ら, 加齢による変化は抑制性ニューロンに強く影響を及ぼしている可能性があるため実験②により海馬抑制性介在ニューロンを活性化し静脈麻酔薬の抑制効果について検討した. 実験②より, 静脈麻酔薬によるPS抑制作用はTrain刺激により増強を認めた. さらにSAM R1と比較してSAM P8においてPS抑制作用の増強は顕著であった.

【結論】

認知症モデルマウスでは麻酔薬作用が抑制性シナプス伝達に強く影響を及ぼしており, その機序としてシナプス前膜からのGABA放出に影響している可能性が示唆された

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している.

我々の研究室では, 1994年より海馬スライスを用いた実験を行っている. 本研究においても既に構築された研究モデルを基に新しい刺激方法の導入により比較的速やかに実験結果を得られたと考えている.

4. 今後の研究の推進方策

今後は数種の全身麻酔薬を組み合わせ SAM P8, R1 マウスに投与し, その効果と安全性について検討を加える.

5. 代表的な研究成果

(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3件)

1. Koki Hirota, Rika Sasaki. Presynaptic actions of general anesthetics are

responsible for frequency-dependent modification of synaptic transmission in the rat hippocampal CA1. *Anesthesia and Analgesia* 110: 1607-13, 2010, 査読あり

2. Rika Sasaki, Koki Hirota, Kazumi Nanjo, Mitsuaki Yamazaki. Perioperative anesthetic managements for the laryngo-tracheal separation and open fundoplication in a 17-year-old patient with Leigh syndrome. *Pediatric Anaesthesia* 18: 1133-4, 2008, 査読あり
3. A Suzuki, Y Toyama, N Katsumi, T kunisawa, R Sasaki, K Hirota, JJ Henderson, H Iwasaki. The Pentax-AWS rigid video laryngoscope: clinical assessment of performance in 320 cases. *Anaesthesia* 63. 641-647, 2008, 査読あり

[学会発表] (計 19 件)

1. Rika Sasaki, Koki Hirota, Yasuko Iwase, Mitsuaki Yamazaki. Senile dementia enhances the actions of general anesthetics on hippocampal synaptic transmission. The 8th international conference on Mechanisms of Anesthesia 2010, 6/17 Toronto, Canada
2. Koki Hirota, Rika Sasaki, Yasuko Iwase, Mitsuaki Yamazaki. Effects of new Benzodiazepine receptor agonist, JM-1232 (-), on hippocampal synaptic transmission in the elderly and dementia model animals. The 8th international conference on Mechanisms of Anesthesia 2010, 6/17 Toronto, Canada
3. 佐々木利佳, 広田弘毅, 山崎光章: 静脈麻酔薬はシナプス前終末からの GABA 放出を促進する. 第 56 回日本麻酔科学会 神戸 8/18 2009
4. Rika Sasaki, Koki Hirota, Mitsuaki Yamazaki. Age-related modification on the effects of intravenous anesthetic in rat hippocampal CA1. 6th Forum of

European Neuroscience, 2008. 7/ 14 Geneva, Switzerland

5. 佐々木利佳, 広田弘毅, 山崎光章: 加齢による麻酔作用修飾メカニズムの検討 第 3 報 第 55 回日本麻酔科学会 2008 6/14 横浜 優秀演題

[図書] (計 5 件)

1. 佐々木利佳, 広田弘毅 副腎・甲状腺機能障害 リトル ICU ブック (第 39 章) メディカル・サイエンス・インターナショナル 2010, (5 月) P 491-8
2. 広田弘毅, 佐々木利佳 栄養素と必要カロリー リトル ICU ブック (第 36 章) メディカル・サイエンス・インターナショナル 2010 (5 月), p 457-67
3. 佐々木利佳, 山崎光章. 「Q17. 心臓手術における輸液・輸血・電解質管理」麻酔科学レクチャー 特集: 『徹底ガイド心臓麻酔 Q & A』総合医学社 2009, 1 巻 4 号, pp 893-900
4. 佐々木利佳, 広田弘毅 副腎・甲状腺機能障害 ICUブック 第 3 版 (第 48 章) メディカル・サイエンス・インターナショナル 2008, pp. 756-765
5. 広田弘毅, 佐々木利佳 栄養素と必要カロリー ICUブック 第 3 版 (第 45 章) メディカル・サイエンス・インターナショナル 2008 pp. 715-728