

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 10 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008 年～ 2011 年

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

研究成果の概要（和文）：

認知機能障害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た。海馬抑制性介在ニューロン活性化下では、揮発性麻酔薬（セボフルラン）と静脈麻酔薬（チオペンタール）共に CA1 錐体細胞領域の集合電位を強く抑制し、SAM-P8 ではコントロールに比較して抑制の増強を認めた。この結果より認知障害により全身麻酔薬作用が増強される可能性が示唆された。これは中枢におけるシナプス前終末からの GABA 放出促進によると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

In order to investigate whether dementia modifies the anesthetic actions in the central nervous systems, we have studied effects of general anesthetics on the hippocampal synaptic transmission using the dementia model mice. Field population spikes of hippocampal CA1 pyramidal neurons were elicited *in vitro* using orthodromic stimulation of Schaffer collateral commissural fibers (test pulse). The recurrent inhibition was enhanced with the second stimulating electrode placed in alveus hippocampi (prepulse) to activate recurrent inhibition of CA1. The prepulses were applied as train stimuli to activate release and then deplete γ -amino-butyric acid (GABA) at presynaptic terminals of inhibitory interneurons. Sevoflurane and thiopental had greater actions on inhibitory synaptic transmission in dementia model mice than in control mice. The pre-pulse train protocol revealed that the anesthetic-induced GABA discharge was more enhanced in dementia mice than in control mice. Dementia enhances the actions of general anesthetics due to the increase in GABA release from presynaptic terminals.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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. 研究開始当初の背景

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。

2. 研究の目的

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する。

3. 研究の方法

認知症モデルマウス (SAM-P8) および認知障害を示さないコントロールマウス (SAM-R1) を用い海馬シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬作用を比較検討した。

正向反射の消失 (LORR)：セボフルラン (3.0 vol%) を還流 (5 L/分) した麻酔チャンバーにマウスを入れ，傾斜法により LORR までの時間を測定した。

海馬シナプス伝達：SAM マウスを麻酔後断頭し海馬スライス標本を作成した。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。Pre-pulse として Alv に Train 刺激 (10-300Hz) 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。2群間の比較には Student's t 検定を用いた。

4. 研究成果

認知症モデルマウス (SAM-P8) ではコントロール (SAM-R1) に比較し LORR までの時間が有意に短縮していた ($P < 0.05$, $n=5$)。

海馬抑制性介在ニューロン活性化状態において，セボフルラン (3.0 vol%) およびチオペンタール (10^{-5} mol/L) は集合電位の振幅を抑制したが，その作用は SAM-R1 よりも SAM-P8 において増強を示した ($p < 0.05$, $n=5$, Fig. 1, 2)。

Effects of dementia on the inhibitory actions of sevoflurane (3.0 vol%)

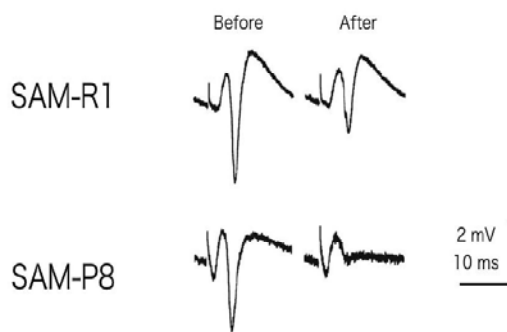


Fig. 1 海馬抑制性介在ニューロン活性化下における海馬 CA1 の集合電位に及ぼすセボフルランの作用。認知機能障害モデルマウス (SAM-P8) はコントロールマウス (SAM-R1) と比較して抑制の増強が認められた。

Effects of sevoflurane (3.0 vol%) and thiopental (10^{-5} M) on the amplitude of population spikes in dementia (SAM-P8) and control (SAM-R1) mice

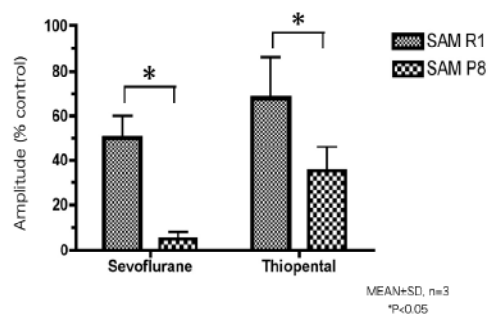


Fig. 2 認知機能障害モデルマウス (SAM-P8) とコントロールマウス (SAM-R1) におけるセボフルランとチオペンタールの集合電位に及ぼす効果。SAM-P8 では，セボフルラン，チオペンタール共に麻酔作用の増強が認められた。

Pre-pulse train を用いた検討において，Pre-pulse train を増加させるとシナプス前終末の GABA が枯渇するため集合電位の抑制が減弱する。麻酔薬投与により GABA が枯渇するまでの時間が延長するため，セボフルランおよびチオペンタールがシナプス前終

末からの GABA 放出事間を延長, または放出を増強させることが判明した. SAM-P8 においてはこの延長効果の顕著な増加が認められた.

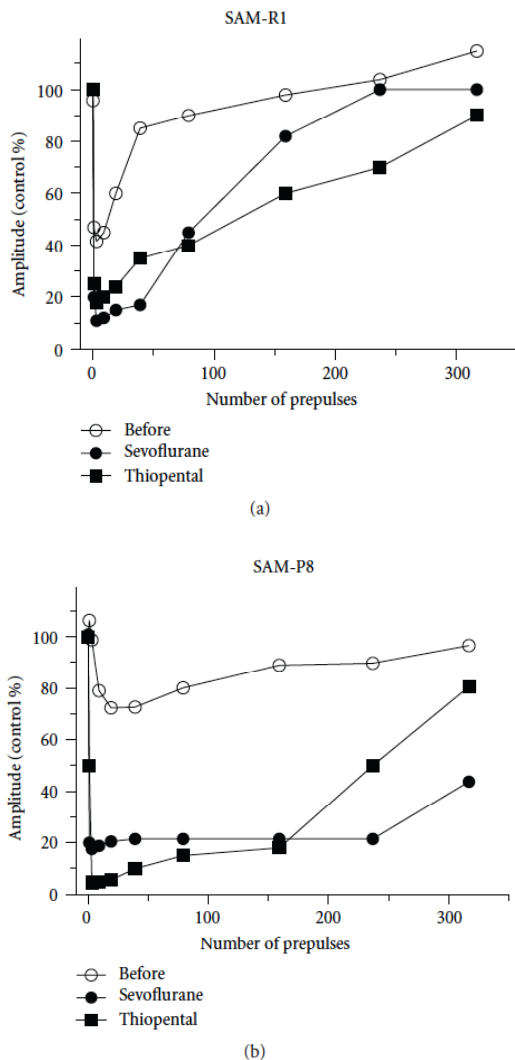


Fig. 3 海馬抑制性介在ニューロンを活性化下におけるセボフルランとチオペンタールの集合電位に及ぼす影響.

a) コントロールマウス (SAM-R1), b) 認知機能障害モデルマウス (SAM-P8) を示す. Pre-pulse train を増加させるとシナプス前終末の GABA が枯渇するため集合電位の抑制が減弱する. 麻酔薬投与により GABA が枯渇するまでの時間が延長するため, 集合電位の抑制作用は延長する. b) SAM-P8 ではこの延長効果の顕著な増加が認められた.

今回の結果より認知障害により全身麻酔薬作用が増強される可能性が示唆された. これは中枢におけるシナプス前終末からの GABA 放出促進によると考えられた.

臨床において, 高齢者における全身麻酔では麻酔薬による循環抑制により十分な麻酔深度を保つことが難しいことがある.

我々の結果から, 認知障害患者の全身麻酔では, 揮発性麻酔薬, 静脈麻酔薬共に麻酔作用は増強する可能性が示唆された. 認知機能障害患者における全身麻酔では, 循環動態の影響を受けにくい麻酔深度を推測するモニターを使用し, より厳重に麻酔深度の安定を図る必要があると考えられる.

5. 主な発表論文等

(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 10 件)

- Hirota K, Sasaki R, Yamazaki M. Pre-synaptic function explains age-dependent actions of general anesthetics in the rat hippocampal synaptic transmission. Toxicology in vitro 2012; in press 査読有
- Sasaki R, Hirota K, Yamazaki M. Effects of barbiturate and benzodiazepine on hippocampal synaptic transmission in dementia model animals. Minerva Medica, 2011; 102:suppl No. 2, 96. 査読有
- Yamada M, Hirota K, Sasaki R, Yamazaki M. Dementia enhances inhibitory actions of general anesthetics in hippocampal synaptic transmission. ISRN Anesthesiology, 2011; vol 2011: 5 pages. 査読有
- 広田弘毅, 佐々木利佳. 全身麻酔薬作用の電気生理学的検討. 麻酔 2011, 60 巻: 574-81. 査読有
- Koki Hirota, Rika Sasaki, Sheldon H Roth, Mitsuaki Yamazaki. Presynaptic actions of general anesthetics are responsible for frequency-dependent modification of

synaptic transmission in the rat hippocampal CA1. *Anesth & Analg* 2010; 110: 1607-13. 査読有

6. Rika Sasaki, Kazumi Nanjo, Koki Hirota. Perioperative anesthetic managements for the laryngo-tracheal separation and open fundoplication in a 17-year-old patient with Leigh syndrome. *Pediatric Anesthesia* 2008; 18: 1133-4. 査読有

[学会発表] (計 26 件)

1. Rika Sasaki, Koki Hirota, Mitsuaki Yamazaki: Effects of barbiturate and benzodiazepine on hippocampal synaptic transmission in dementia model animals. 2nd Annual World Anesthesia Congress, 2011 4/11-15 (11) Rome
2. 佐々木利佳, 広田弘毅, 山崎光章: 遺伝子組換え活性型第VII因子製剤ノボセブン™により救命し得た産科大量出血の一症例 第31回日本臨床麻酔学会 2011 11/3-5 (3) 沖縄
3. 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, 6/15-18, (17) Toronto, Canada
4. 佐々木利佳: TEE セミナー セッション III・”TEE case conference-あなたの判断, 診断はいかに?” セミナー講師 第29回日本臨床麻酔学会 2009 静岡 (浜松) (10月30)
5. 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. Geneva, Switzerland
6. 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 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, pp 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, pp 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 756-65
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

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織
(1) 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

(2)研究分担者 ()

研究者番号：

(3)連携研究者 ()

研究者番号：