

令和 6 年 5 月 17 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10139

研究課題名（和文）ドパミン受容体サブタイプの選択的リガンドを応用した麻酔・鎮静深度調節法の開発

研究課題名（英文）Development of a control method for depth of anesthesia and/or sedation applied to a selective dopamine receptor subtype ligand.

研究代表者

入船 正浩 (Irifune, Masahiro)

広島大学・医系科学研究科（歯）・名誉教授

研究者番号：10176521

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：現在、麻酔・鎮静深度を調節し得る有効な薬物はない。ドパミン（DA）神経刺激が意識を覚醒させることから、麻酔・鎮静深度の調節に有効か明確にする。全身麻酔薬のペントバルビタール（PB）による鎮静や意識消失の指標としてマウスの正向反射の障害や消失を測定した。PBの20 mg/kgでは軽度正向反射が障害された鎮静状態であったが、40 mg/kgでは正向反射が消失する麻酔状態であった。脳波・筋電図により、PBによる鎮静と麻酔を明確に区別し得た。DA取り込み阻害薬のGBR-12909は脳内DA量を増加させ、PBの鎮静作用に拮抗した。逆に、DA枯渇薬のレセルピンはDA量を減少させ、PBの鎮静作用を増強した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

静脈内鎮静時には、意識レベルの低下により呼吸抑制や上気道閉塞を起し低酸素血症に陥ることがあるが、現在鎮静深度を調節し得る有効な薬物はない。ドパミン（DA）神経刺激が意識を覚醒させることから、本研究の目的は、この機序を応用した方法が鎮静深度の調節に有効か明確にし、DA受容体リガンドを用いた鎮静深度調節法を開発することにあった。本研究結果から、DA取り込み阻害薬のGBR-12909は脳内DA量を増加させ、鎮静作用に拮抗した。逆に、DA枯渇薬のレセルピンはDA量を減少させ、鎮静作用を増強することが分かった。以上より、今回の研究は、DA神経刺激が鎮静状態からの回復に有効であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：No drugs can control the depth of anesthesia and/or sedation level at present. Stimulation of dopaminergic (DAergic) neurons in the brain is known to induce awakening of consciousness. Thus, we examined whether DA receptor ligands could control the depth of anesthesia and/or sedation. The general anesthetic pentobarbital-induced sedation or anesthesia was investigated using righting reflex scores in mice. Pentobarbital at a dose of 20 mg/kg slightly impaired righting reflex that was considered as sedation, while 40 mg/kg induced loss of the righting reflex that was regarded as general anesthesia. We assessed this with EEG and EMG studies. The DA re-uptake inhibitor GBR-12909 increased brain DA levels, and reversed pentobarbital-induced sedation. On the contrary, the DA depletion drug reserpine decreased DA, and potentiated pentobarbital-induced sedation.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：鎮静深度調節 ドパミン受容体リガンド 側坐核 線条体 マイクロダイアリス法 脳波・筋電図測定 ペントバルビタール DA取り込み阻害薬

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔は、侵襲の大きな外科手術を受ける患者だけでなく、意識下では手術や歯科治療を行うことのできない非協力的な小児や知的障害者も対象となる。

全身麻酔の目的は、手術・治療に対する患者の鎮痛と意識消失、そして最適な手術環境を提供し、健康と安全の維持をもたらすことにある。麻酔の維持は、患者の意識が完全に消失し、手術侵襲に対する体動が抑えられた時から始まる。麻酔医は、血圧、脈拍、呼吸などのバイタルサインや酸塩基平衡、体温、凝固能、体液量など患者の状態を注意深く観察して、これらを生理学的状態に維持し、麻酔深度を適切に調節しなくてはならない。強い手術侵襲により麻酔深度はすぐに変化するため、侵襲度を予測して麻酔管理を行う必要がある。また、麻酔深度が不必要に深すぎても無駄な麻酔薬を使ったことになり、麻酔からの覚醒も遅くなる。麻酔からの覚醒の時期には、患者は意識消失状態から覚醒状態に移行し、正常な防御反射が回復する。一方で、全身麻酔・鎮静からの覚醒時にはさまざまな合併症が生じやすい。例えば、覚醒遅延や意識レベルの低下により呼吸抑制や上気道閉塞を起こし、重篤な肺胞低換気や低酸素血症に陥ることがある。したがって、速やかな麻酔・鎮静からの覚醒が望まれる。

黒質-線条体や中脳-辺縁系のドーパミン神経系の刺激が意識の覚醒に貢献しており、薬理的・病理学的ドーパミン神経経路の分布が睡眠-覚醒サイクルに重要な役割を果たしていることが知られている。しかし、行動薬理学的実験による覚醒との関連性については明らかにされていない (Nat Rev Neurosci, 9, 370-386, 2008)。一方、脚橋被蓋核は、脳幹に位置する神経核であり、黒質の尾側、上小脳脚の近くに存在する。解剖学的には脳幹網様体の一部を、生理機能的には睡眠や覚醒に関わる上行性網様賦活系 (ascending reticular activating system) の一部を成す。脚橋被蓋核神経は主に大脳皮質、基底核より入力を受け、視床や視蓋、基底核、脳幹網様体へ投射する。したがって、脚橋被蓋核は基底核-大脳皮質ループおよび網様体脊髄路系を介して運動の発現や姿勢筋活動の制御に関与するとともに、視床-大脳皮質、大脳基底核投射や網様体賦活系を介して意識レベルや睡眠・覚醒に関わっていると考えられている。実際に、脚橋被蓋核を局所微小電気刺激すると、黒質の活動レベルが上昇し、その結果、線条体でのドーパミン量が上昇する。これと共に歩行運動が誘発され、大脳皮質の脳波が覚醒的な状態になることが報告されている (Ann N Y Acad Sci, 1184, 15-54, 2010)。特に視床から大脳皮質への経路は意識レベルの維持に極めて重要であることから、黒質-線条体と中脳-辺縁系のどちらのドーパミン神経系が視床へ入力しているのか「問う」ことは、今回の研究の核心をなす。また、どのドーパミン神経経路が視床へ入力しているか明確にできれば、その経路に分布するドーパミン (D1-D5) 受容体サブタイプに選択的なリガンドを応用することで、麻酔・鎮静深度を調節することのできる新たな方法の開発に繋がると考えられる。

2. 研究の目的

臨床において麻酔・鎮静深度を調節しうる薬物は今のところないが、ドーパミン神経刺激が意識を覚醒させることはよく知られている。本研究では、どのドーパミン神経経路が、意識レベルの維持に最も重要な部位である視床へ入力し、覚醒と関係しているのか明らかにし、この神経経路を選択的に刺激するドーパミン (D1-D5) 受容体サブタイプのリガンドを用いた新たな麻酔・鎮静深度調節法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

実験材料として ddY 系成熟雄性マウス (週齢: 6-10 週, 体重: 34-45g, Kyudo. CO., LTD, Kumamoto, Japan) を使用した。マウスは、明/暗 12 時間 (8:00-20:00), 室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$, 固形飼料および飲料水を自由に摂取できる環境下で飼育した。すべての実験において、マウスは 1 回のみ使用した。

なお動物の飼育と実験は、広島大学動物実験指針および広島大学自然科学研究支援開発センター動物実験施設内規に従った。

本実験では薬物としてペントバルビタールナトリウム (東京化成工業株式会社, 東京, 日本) GBR-12909 dihydrochloride およびレセルピン (Sigma-Aldrich Co., LLC., St. Louis, MO, USA) を使用した。

すべての薬物は 0.9% 生理食塩水に溶解し、マウスの体重 10 g あたり 0.1 ml となるよう調

整してマウスの腹腔内に投与した。実験室内の温度は 25 ± 1 に調節し、マウスをヘッドランプにより保温し体温が低下しないよう維持した。実験は午前 10 時から午後 6 時の間で行った。

(1) 鎮静及び麻酔作用の評価方法

正向反射の判定は、ペントバルビタールを投与した後、直ちにマウスを 1 匹ずつピーカー（直径 13.5 cm × 高さ 19 cm）に入れ、2 分毎に正向反射の変化を観察した。正向反射の評価は、Boastらの方法にしたがい、記録時に手でピーカーを水平面から約 45° に傾け、この操作を 3 回繰り返した。このときの正向反射を以下のようにスコア化した。スコア 0 は正向反射が正常のもので、マウスを裏返そうとしてもすぐに正位に向き直るものとした。スコア+1 は軽度正向反射障害された状態で、3 回とも 2 秒以内に正向反射がある状態のものとした。スコア+2 は中等度 - 高度正向反射障害のもので、2 秒後から 10 秒後の間に少なくとも 1 回は正向反射がある状態とした。スコア+3 は正向反射消失状態で、3 回とも 10 秒以内には正向反射がない状態（正向反射消失）とした。1 度でも正向反射スコア 3 を記録したマウスを正向反射が消失したとみなし、正向反射消失の用量反応曲線を描き 50% 有効量（ED50 [95% 信頼限界]）を統計用ソフトにより算出した。スコア+1 から+2 は鎮静状態と判定した。

(2) 脳波・筋電図測定

脳波・筋電位測定のために脳波電極・筋電位電極の埋め込み手術を施行した。マウスを ketamine (80 mg/kg, 腹腔内投与) と xylazine (8 mg/kg, 腹腔内投与) の深麻酔下にて、脳固定装置脳定位固定装置 (KOPF model 900, David Kopf Instruments, California, U.S.A.) に固定後、メスで頭皮を切開し骨膜を除去後、生理食塩水にて洗浄した。脳波・筋電位記録用電極（シングルエンド入力用電極 6ch + グランド電極 + リファレンス電極）として、ステンレス鋼ネジ（直径 1 mm）6 個を使用し、ミニルータードリル (BAS Japan, Tokyo, Japan) を用いて頭蓋骨に穴をあけ貫通後、頭蓋皮質表面（硬膜上）にネジ先端を接触させた。電極設定の位置は、それぞれ前頭部（ブレグマより 1.5 mm 前方、矢状縫合より左右 1.6 mm）、後頭部（ブレグマより 3.5 mm 後方、矢状縫合より左右 1.7 mm）に置いた。筋電位電極は、テフロン加工されたステンレス鋼ワイヤーを僧帽筋の左右対称な位置に設置した。脳波電極用ネジを歯科用超速硬性常温重合レジンにより頭蓋に固定後、外科用接着剤にて頭皮を縫合した。

手術による侵襲・薬物からの回復期間として、最低 1 週間の間隔をあけて測定を開始した。回復期間後に測定用ケージに暫くの間適応させた後に、測定を開始した。外部からの電磁波の影響を遮断するために、測定用ケージはファラデー・ケージ（電磁シールド）内に設置した。脳波と筋電位シグナルは、デジタルフィルター（脳波、0.5-20 Hz; 筋電位、20-50 Hz）を通して sampling rate（1 秒毎の測定回数）128 Hz でデジタル化、sensitivity（検出感度）は 200 μ V に設定し、睡眠解析研究用プログラム Sleep Sign (Kissei Comtec, Nagano, Japan) を用いて解析した。覚醒・睡眠状態の判断は、各周波数帯における FFT (Fast Fourier Transform) 解析を行った後、一般的な分類を用いて Sleep Sign による自動解析を行なったが、最終判断は観測者によりなされた。測定中の水及び餌は自由摂取できるようにしておいた。

(3) 脳マイクロダイアリシス法

マイクロダイアリシスプローブ埋め込み手術では、脳定位固定装置 (KOPF model 900, David Kopf Instruments, California, U.S.A.)、ミニルータードリル (BAS Japan, Tokyo, Japan)、ステンレス製アンカー用スクリュー (BAS Japan, Tokyo, Japan)、マウス用ガイドカニューラ (CXG-6 ガイドカニューラ, Eicom, Kyoto, Japan)、マウス用ダミーカニューラ (CXD-6 ガイドカニューラ, Eicom, Kyoto, Japan) を用いた。

マイクロダイアリシスの実施時には、マイクロダイアリシスプローブ (CX-1-6-02, 膜長 2 mm, 膜外径 0.22 mm, Eicom, Kyoto, Japan)、インジェクションポンプ (CMA102 マイクロインジェクションポンプ, CMA microdialysis, Solna, Sweden)、シリンジ (CMA102 シリンジ 2.5 ml, CMA microdialysis, Solna, Sweden)、アクリル製透明ケージ (CMA125/L) フリームービングユニット (TSU-20: 2 チャンネルリキッドシーベル (TCS2-23)、バランスアーム (TSB-23)、フリームービングチューブ (WT-20T)、テフロンチューブ (JT-10)、Eicom, Kyoto, Japan) を用いた。

脳灌流液のリンゲル液の組成は、NaCl 147.2 mM, KCl 4.0 mM, CaCl₂ 3.4 mM とした。ドパミンの定量には、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた。HPLC は以下の実験装置から構成された。送液ポンプ (LC100, BAS Japan, Tokyo, Japan)、脱気装置 (LC27A, BAS Japan, Tokyo,

Japan) ,オートインジェクター (EAS-20S, Eicom, Kyoto, Japan) ,カラムオープン (CTO-10AS, Shimadzu, Kyoto, Japan) ,電気化学検出器 (ECD-300, Eicom, Kyoto, Japan) ,データプロセッサ (EPC-500, Eicom, Kyoto, Japan) . 移動相は, 0.1M リン酸ナトリウムバッファー, 2%メタノール, デカンスルホン酸ナトリウム 500 mg/L, EDTA-2Na50 mg/L を用いた .

実験室内の温度は 25 ± 1 に調節し, 実験中はヘッドランプによる保温でマウスの体温を維持した . マウスを抱水クロラル (400 mg/kg 腹腔内投与) および 2%キシロカイン (頭部の局所麻酔) で麻酔した後, マウス脳低固定装置に固定した . 頭部の皮膚を切開・剥離し翻転させ, マウス脳地図に従い側坐核もしくは線条体に向けてガイドカニューラを挿入し, ガイドカニューラ内にダミーカニューラを挿入した . ガイドカニューラの先端は側坐核群でプレグマから前方に 1.5 mm, 左側に 1 mm, 腹側に 3.4 mm とし, 線条体群でプレグマから前方へ 0.5 mm, 左側へ 2.3 mm, 腹側に 2 mm とした . 両群ともプレグマから後方へ約 3mm の位置の左右両側にチタン製固定用ビスを頭蓋骨内に埋め, ガイドカニューラごと歯科用アクリリックレジンで固定した . 手術後は少なくとも 48 時間の回復期間をおいた .

マイクロダイアリシス当日は朝 9 時に抱水クロラル鎮静下 (200 mg/kg 腹腔内投与) にてダミーカニューラを除去し, マイクロダイアリシス用プローブを挿入した . プローブはフリーミングユニットに接続し, 実験中はマウスがアクリルケージ中を自由に動いて飲水および食料摂取できるようにした . プローブ挿入後はマイクロインジェクションポンプおよびシリンジを用いてシリンジフィルターにて濾過を行ったリンゲル液の送液を灌流速度 $1 \mu\text{L}/\text{min}$ で開始した .

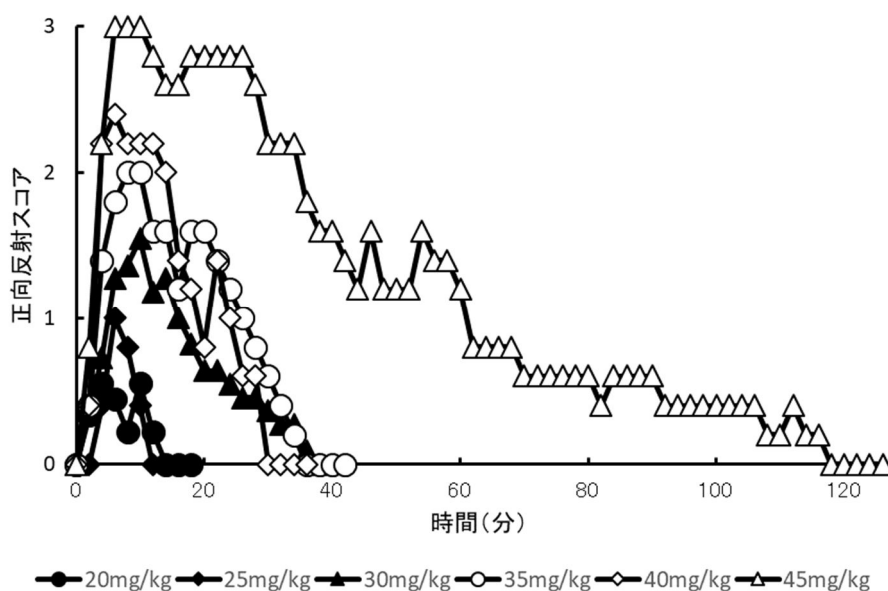
マイクロダイアリシスプローブ挿入 5 時間後から回収した灌流液中のドパミン量を測定した . 送液ポンプの流速は $150 \mu\text{L}/\text{min}$ とし, カラムオープンで分析用カラムを 25 に熱した . マイクロダイアリシスにより回収したリンゲル液は, オートインジェクターを用い 10 分毎に分析用カラムおよび電気化学分析機に送液され, ドパミン量をデータプロセッサにて解析した .

実験終了後は頸椎脱臼法でマウスを死亡させ脳を摘出した . 摘出した脳は液体窒素で凍結させ, クライオスタットで $10 \mu\text{m}$ に薄切し, ニッスル染色を行い透徹, 封入した . 光学顕微鏡を用いてプローブの位置を確認し, 適切にプローブが側坐核あるいは線条体に留置されていたことが確認された実験のみをデータとして使用した

4 . 研究成果

(1) 正向反射に及ぼすペントバルビタールの影響

ペントバルビタール (20, 25, 30, 35, 40, 45 mg/kg) は, 用量依存性に正向反射スコアを増加させ, 投与 10 分前後にはピークに達した . ピークに達した後は, 経時的に正向反射スコアは減少し, 120 分後にはいずれの投与量でも投与前の状態に回復した . 正向反射の消失の ED50 は $37.5 (10.1 - 138.7)$ mg/kg であった . 20-30 mg/kg では正向反射を消失するマウスはおらず鎮静状態と考えられた . 一方, 40 mg/kg 以上では正向反射を消失し, 麻酔状態と思われた .

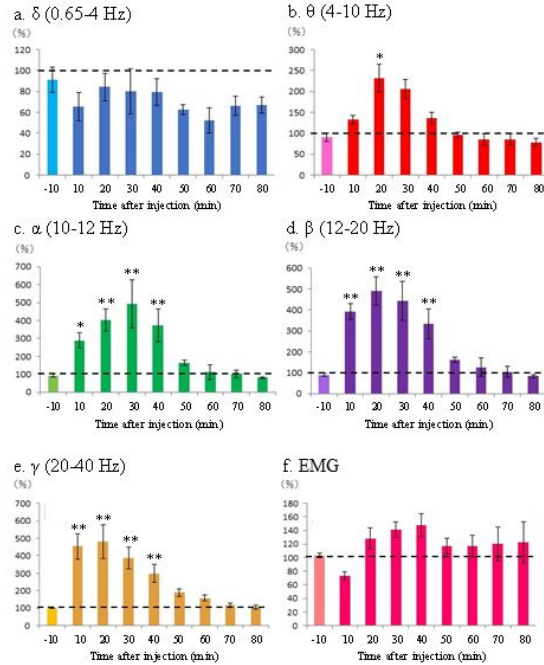


(2) 脳波・筋電図変化に及ぼすペントバルビタールの影響

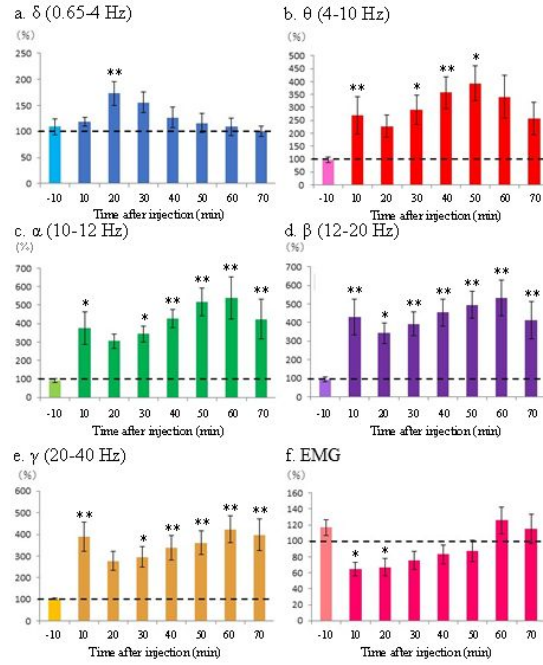
正向反射消失を生じない低用量のペントバルビタール (20 mg/kg) 投与では, theta 波の average FFT 値の有意な増大がみられたが, delta 波の average FFT 値の増大と筋電位積分値の低下はみられず, 睡眠は認められず鎮静状態と考えられた。

ペントバルビタール (40 mg/kg) 投与では, delta, theta の両波の average FFT 値の有意な増大と筋電位積分値の有意な低下がみられたことから, 麻酔作用を認め, 正向反射実験結果と一致した。

A. Pentobarbital (20 mg/kg)



B. Pentobarbital (40 mg/kg)



(3) 脳内ドパミン量に及ぼすペントバルビタールの影響

マイクロダイアリシス法によるドパミン量の測定では, ペントバルビタールは用量依存性に側坐核と線条体の両部位においてドパミン量を減少させた。しかし, 20 mg/kg 投与 10 分後に侵害刺激を加えると側坐核でドパミン量は有意に増加したが, 37.5 mg/kg 投与群や線条体で増加することはなかった。

(4) 脳内ドパミン量とペントバルビタールによる麻酔・鎮静作用に及ぼす GBR-12909 とレセルピンの影響

GBR-12909 は有意に側坐核のドパミン量を増加させ, ペントバルビタール 20 mg/kg 投与後の正向反射スコアを減少させた。つまり, ペントバルビタールの鎮静作用をリバースした。しかし, 正向反射消失作用にはほとんど影響を及ぼさなかった。また, レセルピンは投与 3 時間後で側坐核のドパミン量を有意に減少させ, ペントバルビタールの正向反射消失(麻酔)作用を増強した。

(5) 結論と今後の予定

以上より, 脳内ドパミン量を増加させる薬物 (GBR-12909) はペントバルビタールによる鎮静作用をリバースし, 脳内ドパミン量を減少させる薬物 (レセルピン) は鎮静作用を増強し麻酔作用を引き起こすことが分かった。したがって, 脳内ドパミン受容体を刺激する薬物は少なくとも鎮静作用をリバースする可能性を明らかにすることができた。今後は, ドパミン受容体サブタイプのどの作用薬が有効であるのか検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Mukai Akari, Irifune Masahiro, Shimizu Yoshitaka, Doi Mitsuru, Kikuchi Yuka, Katayama Sotaro, Oue Kana, Yoshida Mitsuhiro, Ago Yukio, Okada Yoshiyuki, Morioka Norimitsu, Nakata Yoshihiro, Sakai Norio	4. 巻 802
2. 論文標題 N-methyl-d-aspartate receptors and glycinergic transmission, respectively, mediate muscle relaxation and immobility of pentobarbital in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 137175 ~ 137175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2023.137175	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 Onizuka Chiori, Irifune Masahiro, Mukai Akari, Shimizu Yoshitaka, Doi Mitsuru, Oue Kana, Yoshida Mitsuhiro, Kochi Takahiro, Imado Eiji, Kanematsu Takashi, Nakamura Yoki, Morioka Norimitsu, Nakata Yoshihiro, Sakai Norio	4. 巻 771
2. 論文標題 Pentobarbital may protect against neurogenic inflammation after surgery via inhibition of substance P release from peripheral nerves of rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136467 ~ 136467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2022.136467	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 Suzuki Kazuma, Shimizu Yoshitaka, Ohshimo Shinichiro, Oue Kana, Saeki Noboru, Sadamori Takuma, Tsutsumi Yasuo, Irifune Masahiro, Shime Nobuaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Real time assessment of swallowing sound using an electronic stethoscope and an artificial intelligence system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dental Research	6. 最初と最後の頁 225 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cre2.531	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 Oda Y., Yoshida K., Kawano R., Yoshinaka T., Oda A., Takahashi T., Oue K., Mukai A., Irifune M., Okada Y.	4. 巻 66
2. 論文標題 Effects of antipsychotics on intravenous sedation with midazolam and propofol during dental treatment for patients with intellectual disabilities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Intellectual Disability Research	6. 最初と最後の頁 323 ~ 331
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jir.12913	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 Kochi Takahiro, Nakamura Yoki, Ma Simeng, Uemoto Suzuna, Hisaoka-Nakashima Kazue, Irifune Masahiro, Morioka Norimitsu	4. 巻 425
2. 論文標題 Mirogabalin alleviates nociceptive hypersensitivity without causing sedation in a mouse model of post-traumatic trigeminal neuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 113829 ~ 113829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2022.113829	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 Imado Eiji, Sun Samnang, Abawa Abrar Rizal, Tahara Takeru, Kochi Takahiro, Huynh Tran Ngoc Bao, Asano Satoshi, Hasebe Shigeru, Nakamura Yoki, Hisaoka-Nakashima Kazue, Kotake Yaichiro, Irifune Masahiro, Tsuga Kazuhiro, Takuma Kazuhiro, Morioka Norimitsu, Kiguchi Norikazu, Ago Yukio	4. 巻 160
2. 論文標題 Prenatal exposure to valproic acid causes allodynia associated with spinal microglial activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 105415 ~ 105415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2022.105415	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 Oda Aya, Oue Kana, Oda Yuki, Taguchi Shima, Takahashi Tamayo, Mukai Akari, Doi Mitsuru, Shimizu Yoshitaka, Irifune Masahiro, Yoshida Mitsuhiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Difficult intubation and postoperative aspiration pneumonia associated with Moebius syndrome: a case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12871-022-01859-3	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 Yoshida M, Ono S, Shimizu Y, Oue K, Mukai A, Doi M, Irifune M	4. 巻 32(1)
2. 論文標題 Usefulness of tranexamic acid administration during sagittal split ramus osteotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Craniofac Surg	6. 最初と最後の頁 273-276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SCS.00000000000007019	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 Motoike S, Taguchi K, Harada K, Asano M, Hide I, Tanaka S, Irifune M, Sakai N	4. 巻 145(4)
2. 論文標題 Syntaxin 3 interacts with serotonin transporter and regulates its function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci	6. 最初と最後の頁 297-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.01.007	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 Maetani Y, Asano S, Mizokami A, Yamawaki Y, Sano T, Hirata M, Irifune M, Kanematsu T	4. 巻 552
2. 論文標題 Expression of PRIP, a phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate binding protein, attenuates PI3K/AKT signaling and suppresses tumor growth in a xenograft mouse model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 106-113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.045	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 Kochi T, Nakamura Y, Ma S, Hisaoka-Nakashima K, Wang D, Liu K, Wake H, Nishibori M, Irifune M, Morioka N	4. 巻 26(7)
2. 論文標題 Pretreatment with High Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Prevents the Onset of Trigeminal Neuropathy in Mice with a Distal Infraorbital Nerve Chronic Constriction Injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26072035	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 Shimizu Y, Sadamori T, Saeki N, Mukai A, Doi M, Oue K, Yoshida M, Irifune M	4. 巻 68(2)
2. 論文標題 Efficacy of Chest Compressions Performed on Patients in Dental Chairs Versus on the Floor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesth Prog	6. 最初と最後の頁 85-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2344/anpr-68-01-07	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 佐々木 詩佳, 入船 正浩, 今戸 瑛二, 本池 芹佳, 小田 綾, 大植 香菜, 吉田 充広, 吾郷 由希夫
2. 発表標題 静脈麻酔から覚醒後の悪心・嘔吐におけるラット延髄最後野のドーパミン神経とセロトニン 神経の関与 行動薬理学実験及び脳マイクロダイアリス法による検討
3. 学会等名 第50回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今戸 瑛二, 入船 正浩, 吾郷 由希夫
2. 発表標題 自閉スペクトラム症モデルマウスにおける持続的なアロディニアの発現と脊髄内ミクログリア活性化の関与
3. 学会等名 第50回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今戸 瑛二, 浅野 智志, 中村 庸輝, 中島 一恵, 森岡 徳光, 津賀 一弘, 入船 正浩, 田熊 一敬, 吾郷 由希夫
2. 発表標題 胎生期バルプロ酸投与マウスは熱刺激およびカプサイシン誘発痛の増大と機械的アロディニアを示す
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Oda A, Oue K, Oda Y, Mukai A, Doi M, Shimizu Y, Yoshida M, Irifune M
2. 発表標題 Difficult intubation and postoperative aspiration pneumonia associated with Moebius syndrome: case report
3. 学会等名 The Anesthesiology annual meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 珠世, 吉田 充広, 神尾 尚伸, 小田 綾, 好中 大雅, 大植 香菜, 向井 明里, 土井 充, 清水 慶隆, 入船 正浩
2. 発表標題 重度の慢性閉塞性肺疾患患者に対し鎮痛を主体とした鎮静法により口腔外科手術を行った2症例
3. 学会等名 第49回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田 綾, 大植 香菜, 高橋 珠世, 好中 大雅, 向井 明里, 清水 慶隆, 吉田 充広, 入船 正浩
2. 発表標題 筋弛緩薬からの回復遅延を契機に脊髄性筋萎縮症と診断された1症例
3. 学会等名 第49回日本歯科麻酔学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 入船正浩	4. 発行年 2021年
2. 出版社 永末書店	5. 総ページ数 23
3. 書名 第6版 臨床歯科麻酔学	

〔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	向井 明里 (Mukai Akari) (30789251)	広島大学・医系科学研究科(歯)・助教 (15401)	

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	吾郷 由希夫 (Ago Yukio) (50403027)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	

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