

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293330

研究課題名(和文) 網羅的行動テストバッテリーを用いた麻酔薬の新規効能探索

研究課題名(英文) The research to explore novel effect of anesthetic agents with comprehensive behavioral test battery

研究代表者

後藤 隆久 (GOTO, Takahisa)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00256075

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔薬の中樞神経作用には、鎮静と言う主作用だけでなく、術後認知機能の低下など有害な副作用があることが知られている。これら副作用は、手術麻酔という状況から離れば、臨床応用性を備えた主作用に転じる可能性を有している。本研究では、麻酔曝露を経験したマウスに網羅的行動テストバッテリーを課し、麻酔薬が脳高次機能に与える影響を検討した。その結果 イソフルランでは注意機能が障害される一方で、デスフルランでは行動異常を誘導しなかった。また セボフルランは抗不安作用を有することがわかった。

研究成果の概要(英文)：Besides the sedative effect of anesthetic agents, they exert adverse effect on post-anesthetic cognition. However other effects but sedation of anesthetic agents can be converted into positive effects in the another paradigm. We established comprehensive behavioral test battery to examine the effect of anesthetic agents on higher brain function. 1)exposure to isoflurane disrupts attention function. 2)exposure to desflurane shows no effect on higher brain function. 3)exposure to sevoflurane induces anti-depressive phenotype.

研究分野：麻酔科学

キーワード：行動テストバッテリー 麻酔薬

1. 研究開始当初の背景

これまで研究代表者はキセノンによる麻酔の研究を行い、2つの国際学術雑誌に巻頭言を著している (Can J Anaesth 2002, Anesthesiol 2003)。キセノンはあらゆる麻酔薬より覚醒が早く、また脳保護的に働くことから、研究代表者は麻酔薬の認知機能に対する影響もテーマとし、平成12年度より4回の科学研究費補助金を得て研究を進めてきた。その最新の成果として、吸入麻酔薬であるイソフルランが、麻酔後の遠隔期に、AMPA受容体のシナプスへの移行阻害を通じて学習・記憶機能を低下させることを明らかにした (Uchimoto et al., 2012)。この結果は、術後認知機能障害の原因となる分子機構の一端を示唆する知見である。

このように、麻酔薬は中枢神経系に対して、主作用である鎮静以外の作用を有しているが、それがどのような作用かを包括的、網羅的に調べた研究はない。さらにこのような麻酔薬の副作用は、臨床応用性を備えた主作用に転じる可能性を有している。例えば心的外傷後ストレス障害の患者は、体験記憶の想起に伴う自律神経反応 (フラッシュバック) に苦しめられている。そのため、すでに固定化されている一連の不随意的反応または反応を惹起する心的外傷体験の記憶そのものを消去する方法論の開発が強く望まれている。一方、ミダゾラムを用いた動物実験では、不快情動体験を想起した直後に導入すると、記憶の再固定化を阻害して不快情動体験想起に伴う自律神経反応が消去されることが明らかにされている (Bustos et al., 2006, 2009, 2010)。また申請者らは、情動体験を伴わない学習・記憶テストにおいて、記憶が想起された直後に麻酔薬を導入して、想起に伴う自律神経反応の消去ではなく、記憶された情報そのものが消去可能であるかの検討をすでに始めた。すなわち、記憶の消去あるいは再固定化の阻害という麻酔薬の「副作用」が、

上述の心的外傷後ストレス障害の治療に役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

本研究はこの「臨床応用性を備えた麻酔薬の副作用」という点に着目し、麻酔暴露を経験したマウスに網羅的行動テストバッテリーを課し、麻酔薬が脳機能に与える影響を網羅的に検討することで、当該薬剤の新たな作用を説明することを目的とする (図1)。

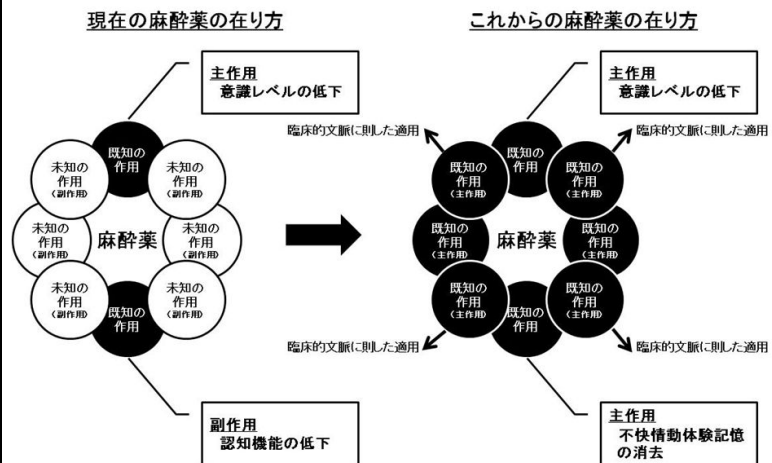


図1. 麻酔薬の新規効能

また、麻酔薬の影響は暴露からの時間および濃度に依存的であると予想される。テストバッテリーで麻酔薬の影響を受けた行動テストに関して、麻酔暴露からの時間および濃度を変えて、その影響を包括的に評価していく。

以上を元に、麻酔薬を临床上の異なる文脈に則した治療薬として位置づけるための基礎的知見を提供することを目的として研究を遂行した。

3. 研究の方法

- (1) マウスを対象とした網羅的行動テストバッテリーおよび麻酔暴露系を構築する。
- (2) 1の実験系を用いて、イソフルラン、セボフルランまたはプロポフォールがマウスの脳機能に与える影響を検討する。

(3) デスフルランがマウスの脳機能に与える影響の検討

次に、成体ラットに対しデスフルランを曝露することにより生じる行動学的変容について検討した。大変興味深いことにデスフルラン曝露では、我々が設定した網羅的行動テストバッテリーでの行動障害は認められなかった。

(4) セボフルランがマウスの脳機能に与える影響の検討

次に、成体ラットに対しセボフルランを曝露することにより生じる行動学的変容について検討した。その結果、不安機能を評価する elevated plus maze test において障害を認めた。通常げっ歯類は広い空間を嫌がる傾向にあるが、セボフルラン曝露マウスでは Yoked control に比して広い空間に滞在する時間が有意に延長していた(図4)。つまりセボフルランには抗不安効果があることが示唆された(Miyazaki, Goto et al., submitted)。

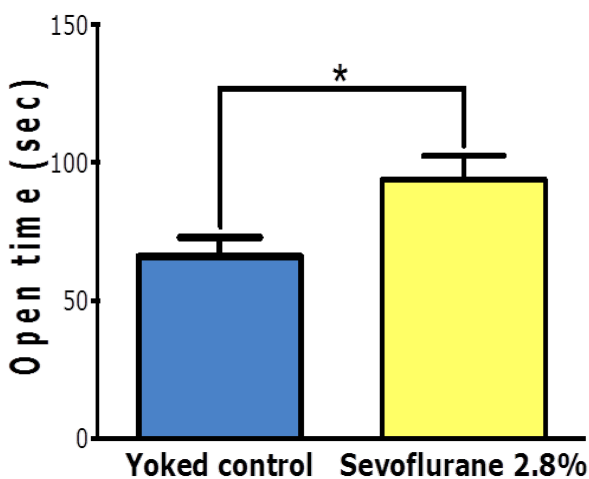


図4 . Elevated plus maze の結果

【総括】

本研究により、吸入麻酔薬は種類によって全く異なる副次的効果が存在することが明らかとなった。今後はこうした変化がどのような分子メカニズムを修飾し、どのような神経回路変化を誘導するかを明らかにすると

ともに、そうした研究を通して臨床応用性のある副次的効果を見定め、臨床応用へと結び付けていきたいと考えている。

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 1 件)

Yonezaki K, Uchimoto K, Miyazaki T,
Asakura A, Kobayashi A, Takase K, Goto T.
Postanesthetic effects of isoflurane on
behavioral phenotypes of adult male
C57BL/6J mice.
PLoS One. (査読あり) Mar 25;10(3): 2015.
e0122118.

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

後藤 隆久 (GOTO, Takahisa)

横浜市立大学・医学研究科・教授

研究者番号：00256075

(2)研究分担者

宮崎 智之 (MIYAZAKI, Tomoyuki)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：30580724

内本 一宏 (UCHIMOTO, Kazuhiro)
横浜市立大学・医学研究科・客員講師
研究者番号： 50710951

高瀬 堅吉 (TAKASE, Kenkichi)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号： 80381474

(3)連携研究者

()

研究者番号：