

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：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670691

研究課題名(和文) 多面的記憶テストバッテリーを用いた麻酔薬の記憶忘却作用の検討

研究課題名(英文) The research to examine the potential of anesthetic agents to attenuate the memory

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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ミダゾラムには心的外傷後ストレス障害のフラッシュバックを減弱させる効果があることが報告されている。しかしながら、この効果が自律神経反応を低下させるのか、不快情動体験記憶そのものを忘却させるのかは不明であった。本研究では強い自律神経反射を伴わない課題であるモリス水迷路テストおよび物体再認テストを用いて、記憶そのものへのミダゾラムの効果を検討した。結果であるが、いずれの行動課題に対してもミダゾラムは効果を有さず、ミダゾラムの効果は過剰な自律神経反射の減弱によるものではないかと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Previous reports showed the potential of midazolam to attenuate the flash back caused by PTSD. Nobody knows if this effect is mediated by the attenuation of autonomic nerve response or the erasure of the adverse memory itself. This study aims to discriminate these two factors. We revealed that midazolam does not the erase memory itself but attenuates the autonomic nerve response.

研究分野：麻酔科学

キーワード：行動実験 麻酔薬 恐怖記憶

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)。キセノンが持つ他の吸入麻酔薬よりも速やかな覚醒と脳保護作用の検証を端緒として、平成12年度より5回の科学研究費補助金を得て、全身麻酔薬の認知機能に対する作用をテーマとしてさらに探究を進めてきた。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障害を通じて認知機能を低下させることを明らかにした (Uchimoto, Goto, 2013)。この結果は、術後認知機能障害の原因となる分子機構解明につながる新たな知見である。

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。このような麻酔薬の副次的作用は、精緻な検討を通じて臨床応用性を備えた主作用に転化する可能性を有する。この副次的作用のうち、注目すべきは心的外傷後ストレス障害のフラッシュバックに及ぼす作用である。ミダゾラムを用いた動物実験では、不快情動体験を思い出した直後に投与を行うと、フラッシュバック様行動を低減することが報告されている (Bustos et al., 2006, 2009, 2010)。フラッシュバックの症状は過剰な自律神経反応と、それを惹起する忘却し難い不快情動体験の記憶から構成されるが、上記実験パラダイムでは、過剰な自律神経反応低減を不快情動体験記憶の忘却によるものと一義的に解釈し、ミダゾラムの自律神経反応低減作用と記憶忘却作用を個別に検討できていない。ミダゾラムが前者の作用のみを有する場合、フラッシュバックの対症的治療に役立つ。しかし、フラッシュバックの根本的治療には不快情動体験の記憶そのものの忘却が必要となる。また、ミダゾラムに記憶忘却作用が無い場合、他の麻酔薬について記憶忘却作用を検討す

ることで、全身麻酔薬の新たな臨床領域での応用可能性を探る契機となる。申請者らは、既に麻酔薬の多種多様な作用を検討する目的で研究機関に網羅的行動解析室を設置し、機器と人員を配置した。当該申請採択後は同解析室の記憶テスト群を拡充し、多面的記憶テストバッテリーを構築することで、先行研究では検証不可能であった麻酔薬の記憶忘却作用を検討する。

2. 研究の目的

ミダゾラムの中枢神経作用の一つに、動物のフラッシュバック様行動を低減する作用があり、これは心的外傷後ストレス障害のフラッシュバックの治療に応用可能である。フラッシュバックの症状は、過剰な自律神経反応と、それを惹起する忘却し難い不快情動体験の記憶から構成され、ミダゾラムは自律神経反応を明らかに低減するが、それが不快情動体験記憶を忘却したことによるかは、これまで不明であった。ミダゾラムの記憶忘却作用が示されれば、当該薬剤がフラッシュバックの対症的治療ではなく、根本的治療に応用可能であることが明らかとなる。そこで本研究では、マウス多面的記憶テストバッテリーを用いて、ミダゾラムの記憶忘却作用を検討する。他の麻酔薬についても記憶忘却作用の検討を行い、全身麻酔薬の新たな応用可能性を探る。

3. 研究の方法

- (1) マウスを対象とした多面的記憶テストバッテリーを構築する。
- (2) 1の実験系を用いて、ミダゾラム、イソフルラン、セボフルラン、またはプロポフォルの自律神経反応低減作用および記憶忘却作用を検討する。
- (3) 上記の結果をもとに自律神経反応低減作用および記憶忘却作用を有する麻酔薬に絞り、麻酔薬の曝露時間および

濃度を変えて、記憶忘却作用を包括的に評価する。

4. 研究成果

(1) 多面的記憶テストバッテリーの構築

恐怖条件づけ記憶の獲得をミダゾラムなど一部の麻酔薬が阻害することが分かっていたが、それが記憶そのものを消去しているのか、過剰な自律神経反応を消去しているのかは不明であった。そのため自律神経反射を伴わない課題でミダゾラムの効果を検討することとした。採用したのはモリス水迷路および物体再認テストである。モリス水迷路に関しては、Visible platform task: 4trials/day×5日間 (day1-5)→Hidden platform task: 4trials/day×4日間(day8-11)→麻酔→Probe test day 12: プール内から逃避台を取り除き、マウスをプールに入れる。60秒間に4分領域の探索に費やした時間を測定する方法を構築した。

物体再認テストでは、経時的に物体への探索時間を測定し、興味を失ったところで麻酔薬を投与することを考えた。通常のマウスでは同一物体に対して初回接触から約15分後にはほぼ興味を失うことが分かった(図1)。

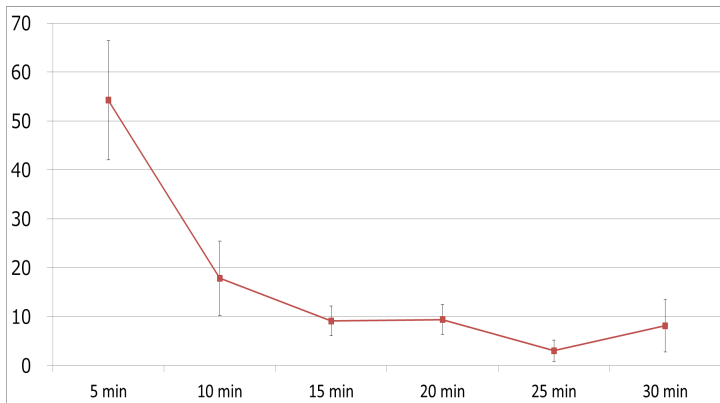


図1. 新規物体に対する探索行動時間の経時的变化

したがってその後に麻酔薬を投与することを検討した。

(2) 麻酔曝露系の構築：用量、曝露時間、曝露からテストまでの期間の設定

ミダゾラムは入眠しない量に設定すべく濃度検討を行い、10mg/kgとした。また物体認識は上記結果の通り15分後以降ほぼ平行に達するため、15分後の探索時間測定直後とした。

(3) ミダゾラムの記憶忘却作用の検討

新規物体に接触させて15分後に探索ケージよりマウスを取り出し、ミダゾラム10mg/kgを腹腔内投与した。その後元のケージに戻し、再度探索時間の測定を行った。結果であるが、ミダゾラム投与5分後(初回接触より20分後)の探索行動は軽度増加した。またミダゾラム投与15分後(初回接触より15分後)の探索行動も同様に軽度増加したが、統計的な有意差を検出することはできなかった(図2)。

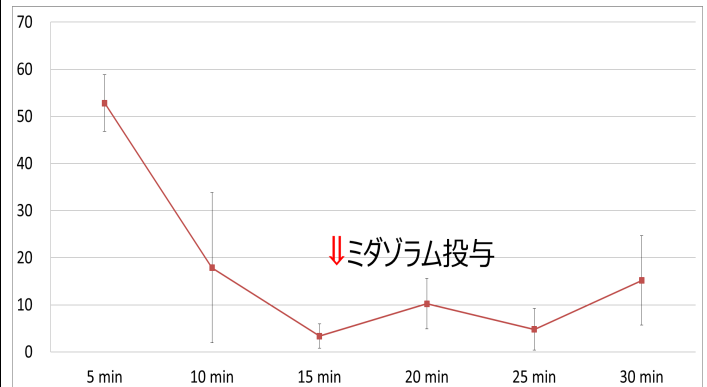


図2. 新規物体に対する探索行動時間の経時的变化に配するミダゾラムの影響

モリス水迷路ではHidden platform taskを終了させた後に、物体再認テストと同様のミダゾラム10mg/kgを腹腔内投与したが、続いて施行したProbe testでは、もともとplatformがあった領域での滞在時間に変化は認められなかった。

【総括】

ミダゾラムは恐怖条件づけ記憶を消去できると過去に複数の報告があった。今回、その効果が単純に場所記憶を喪失したのか、それとも過剰な自律神経反射を消去したのかを明らかにするため、自律神経反射を強く誘

導しない行動実験であるモリス水迷路試験、物体再認試験を行った。結果としては、物体再認試験でミダゾラムは有効である傾向はあったが、モリス水迷路試験では効果を認めなかった。以上より、麻酔薬による不快情動体験記憶の忘却作用は、自律神経応答の減弱を介している可能性が高いことが示唆された。

研究者番号：

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 0 件)

〔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

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()