

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 6 月 15 日現在

機関番号：32710

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592580

研究課題名（和文） 高次脳機能への精神鎮静法の作用と新たな精神鎮静法薬の開発

研究課題名（英文） Effects of intravenous sedation on higher brain function and development of new intravenous sedatives

研究代表者

河原 博（KAWAHARA HIROSHI）

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号：10186124

研究成果の概要（和文）：

歯科治療ストレスを想定した急性ストレス負荷時の脳内モノアミン神経活動の変化をラットで検討し、不安や恐怖と言った陰性情動を形成する脳内ネットワーク機構への急性ストレスの作用を明らかとした。また、静脈内鎮静法に使用されている薬物の急性ストレス時の脳内モノアミン神経活動の変化に対する作用を明らかとした。さらに新たな静脈内鎮静法薬の可能性のある薬物の急性ストレス時の脳内モノアミン神経活動の変化に対する作用を明らかとした。

研究成果の概要（英文）：

We studied effects of the acute stress on monoamine neural activity in the rat brain. The actions of the anxiolytics and sedatives on the central nervous system have been studied by microdialysis. This approach has shown that anxiolytics and sedatives suppress the accentuation of the locus coeruleus - medial prefrontal cortex noradrenaline neural activity, the accentuation of the ventral tegmental area - nucleus accumbens dopamine neuron activity, and the accentuation of the raphe - amygdala serotonin neuron activity in the stress state.

交付決定額

（金額単位：円）

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

研究分野：医歯薬歯学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：歯科麻酔学，ストレス，抗不安薬，鎮静薬，静脈内鎮静法，
マイクロダイアリシス，中枢神経系，ラット

1. 研究開始当初の背景

歯科治療はストレスを引き起こすいわゆる

ストレスラーとなることが少なくない。全身疾患（高血圧症や狭心症，脳血管疾患など）

の急性増悪や発作の発症、過換気症候群、血管迷走神経反射など、歯科治療中に発生する全身的偶発症の原因としてストレスは重要な因子でもある。このため歯科麻酔科臨床では、ミダゾラムをはじめとするベンゾジアゼピン系薬や、静脈麻酔薬プロポフォール、最近ではノルアドレナリン受容体の一つである α_{2A} 受容体の作動薬デクスメドミジンをを用いた静脈内鎮静法が、歯科治療ストレスを軽減させる方法として行われている。

しかしながら、現在用いられている静脈内鎮静法薬は、鎮静作用以外にも種々の薬理作用を持ち、ベンゾジアゼピン系薬やプロポフォールでは、術中の呼吸抑制や、術後のふらつき、注意力低下、デクスメドミジンでは循環抑制作用などの臨床的に問題となる副作用も発現する。そのため、静脈内鎮静法の施行にあたっては、気道確保や呼吸管理、循環管理などの全身管理に習熟していることが必要とされている。これらの理由から、静脈内鎮静法は歯科治療ストレス軽減法として有用な方法でありながら、またわが国では、平成20年4月から診療報酬点数表にも掲載されている（いわゆる保険適応）にもかかわらず、一般歯科臨床で広く用いられるまでには至っていない。

2. 研究の目的

歯科麻酔科臨床では、ミダゾラムをはじめとするベンゾジアゼピン系薬や静脈麻酔薬プロポフォール、最近では α_{2A} 受容体作動薬デクスメドミジンをを用いた静脈内鎮静法が歯科治療ストレスを軽減させる方法として行われている。これらの静脈内鎮静法薬の中樞神経系作用機構に関する国内外の研究は、ベンゾジアゼピン系薬とプロポフォールに関しては、脳内抑制性アミノ酸神経系である γ -アミノ酪酸（以下、GABA）神経系の受容体の一つGABA_A受容体を構成するサブタイプと呼ばれる受容体構成蛋白への親和性や作用に関する研究、単一単離ニューロンを用いた研究、細胞内情報伝達系に関する研究など*in vitro*での研究が中心に行われており、*in vivo*での研究は特定脳部位の一つの神経系活動への作用が主な研究対象となっている。デクスメドミジンに関する国内外の研究も、同様な*in vitro*での研究、あるいは*in vivo*での特定脳部位の特定の神経系活動への作用を中心に行われている。

これらの国内外の研究で、静脈内鎮静法薬の中樞神経系に対する数々の知見が得られてきたことは言うまでもない。しかしながら、高次脳機能と深い関わりをもつ精神鎮静法薬の中樞神経系作用発現機構の全貌を解明することは、これら従来の研究手法のみからでは困難である。なぜならば、ストレスを認知する機構、不安や恐れなどの情動発現機構、循

環系や内分泌代謝系など自律神経系の中樞性調節機構、外的刺激をストレスとして学習、記憶する機構、このような精神鎮静法薬の中樞神経系作用機構に関連の深い高次脳機能は、細胞内情報伝達系や受容体、あるいは特定脳部位の一つの神経系によって形成されているのではなく、複数脳部位の複数神経系から構成されるニューラルネットワークによって形成されているからである。

以上のような静脈内鎮静法薬の中樞神経系作用機構に関する国内外の研究動向から、デュアルプローブ・マイクロダイアリス（脳内の2部位にマイクロダイアリスを同時に行い、複数の脳神経系活動動態を観察する）を用いることにより高次脳機能を形成するニューラルネットワーク機構への、ストレス、そして現在用いられている精神鎮静法薬、さらにはストレス軽減作用を持つ可能性のある新たな薬物の作用を検討した。

3. 研究の方法

広く認められた信頼性の高い脳図譜が発表され、デュアルプローブ・マイクロダイアリスの可能な研究動物としてウイスター系ラットを用いた。

ペントバルビタール全身麻酔下に、ラットに外頸静脈カニューレーション手術を行った。カニューレーション手術後、脳定位固定装置を用いて目的とする脳部位に挿入した。

ペントバルビタール麻酔覚醒 24 時間以降に、無麻酔、無拘束、自由行動状態のラットにマイクロダイアリスシリンジポンプによってマイクロダイアリス灌流液の灌流を開始した。灌流は、挿入したプローブに同時に行った。透析により脳内からプローブ内に流入してくるシナプス間隙に存在する神経伝達物質を含む灌流液を、オートインインジェクターによって、高速液体クロマトグラフィーに注入した。高速液体クロマトグラフィーに注入する灌流液サンプル中のノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンを、高速液体クロマトグラフィー用 ODS 逆相系分離カラムを用いて分離し、マイクロダイアリス用電極を装着した電気化学検出器で定量した。

ミダゾラム、デクスメドミジン、クロニジン、Y-23684、ゾルピデムを静脈内投与し、ストレスのない自由行動状態、ストレスを負荷した状態での神経伝達物質の変動を検討した。

ラットを安楽死させた後、摘出した脳から標本作製してプローブ部位の組織学的検証を行った。

4. 研究成果

(1) ストレス負荷時の脳内神経活動

① ノルアドレナリン神経系

ノルアドレナリン神経系の細胞体部位である青斑核とその投射部位である大脳皮質前頭前野、扁桃体のノルアドレナリン神経活動が亢進した。

② ドーパミン神経系

ドーパミン神経系の細胞体部位である腹側被蓋野とその投射部位である大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動が亢進した。

③ セロトニン神経系

セロトニン神経系の細胞体部位である縫線核とその投射部位である大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動が亢進した。

(2) 各種薬剤の神経活動への作用

① ミダゾラム

青斑核への投与により、青斑核のノルアドレナリン、さらに大脳皮質前頭前野ノルアドレナリン、ドーパミン、扁桃体のノルアドレナリン神経活動を抑制した。次に、青斑核にミダゾラムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ミダゾラムは、ストレスによる青斑核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制し、大脳皮質前頭前野のドーパミン神経活動を軽度抑制した。

腹側被蓋野への投与により、腹側被蓋野のドーパミン、さらに大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動を抑制した。次に、腹側被蓋野にミダゾラムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ミダゾラムは、ストレスによる腹側被蓋野と大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

縫線核への投与により、縫線核のセロトニン、さらに大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動を抑制した。次に、縫線核にミダゾラムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ミダゾラムは、ストレスによる縫線核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

② デクスメデトミジン

青斑核への投与により、青斑核のノルアドレナリンのシナプス間隙量を増加させ、大脳皮質前頭前野ノルアドレナリン、ドーパミン、扁桃体のノルアドレナリン神経活動を抑制した。次に、青斑核にデクスメデトミジンを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、デクスメデトミジンは、ストレスによる大脳皮質前頭前野、扁桃体のノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制し、大脳皮質前頭前野のドーパミン神経活動を軽度抑制

した。

腹側被蓋野への投与により、腹側被蓋野のドーパミンのシナプス間隙量を増加させ、大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動を抑制した。次に、腹側被蓋野にデクスメデトミジンを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、デクスメデトミジンは、ストレスによる大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

縫線核への投与により、縫線核のセロトニンのシナプス間隙量を増加させ、大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動を抑制した。次に、縫線核にデクスメデトミジンを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、デクスメデトミジンは、ストレスによる縫線核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

③ クロニジン

青斑核への投与により、青斑核のノルアドレナリン、さらに大脳皮質前頭前野ノルアドレナリン、ドーパミン、扁桃体のノルアドレナリン神経活動を抑制した。次に、青斑核にクロニジンを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、クロニジンは、ストレスによる青斑核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制し、大脳皮質前頭前野のドーパミン神経活動を軽度抑制した。

腹側被蓋野への投与により、腹側被蓋野のドーパミン、さらに大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動を抑制した。次に、腹側被蓋野にクロニジンを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、クロニジンは、ストレスによる腹側被蓋野と大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

縫線核への投与により、縫線核のセロトニン、さらに大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動を抑制した。次に、縫線核にクロニジンを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、クロニジンは、ストレスによる縫線核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

④ Y-23684

青斑核への投与により、青斑核のノルアドレナリン、さらに大脳皮質前頭前野ノルアドレナリン、ドーパミン、扁桃体のノルアドレナリン神経活動を抑制した。次に、青斑核にY-23684を持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、Y-23684は、ストレスによる青斑核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制し、大脳皮質前頭前野のドーパミン神経活動を軽度抑制した。

腹側被蓋野への投与により、腹側被蓋野のドーパミン、さらに大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動を抑制した。次に、

腹側被蓋野に Y-23684 を持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、Y-23684 は、ストレスによる腹側被蓋野と大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

縫線核への投与により、縫線核のセロトニン、さらに大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動を抑制した。次に、縫線核に Y-23684 を持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、Y-23684 は、ストレスによる縫線核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

⑤ ゴルピデム

青斑核への投与により、青斑核のノルアドレナリン、さらに大脳皮質前頭前野ノルアドレナリン、ドーパミン、扁桃体のノルアドレナリン神経活動を抑制した。次に、青斑核にゴルピデムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ゴルピデムは、ストレスによる青斑核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のノルアドレナリン神経活動の亢進をほぼ抑制し、大脳皮質前頭前野のドーパミン神経活動を軽度抑制した。

腹側被蓋野への投与により、腹側被蓋野のドーパミン、さらに大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動を抑制した。次に、腹側被蓋野にゴルピデムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ゴルピデムは、ストレスによる腹側被蓋野と大脳皮質前頭前野、側坐核のドーパミン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

縫線核への投与により、縫線核のセロトニン、さらに大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動を抑制した。次に、縫線核にゴルピデムを持続投与しながらストレス負荷を行ったところ、ゴルピデムは、ストレスによる縫線核と大脳皮質前頭前野、扁桃体のセロトニン神経活動の亢進をほぼ抑制した。

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 2 件)

- ① Kawahara Y, Yamada M, Kaneko F, Furushima E, Dremencov E, Kawahara H, Nishi A Comparison of the depression-like behavior and serotonergic system between Wistar and Wistar-Kyoto rat strains
Japanese Journal of Neuropsychopharmacology, 査読有 31, 2011, 898-899
- ② Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, Yamada M, Nishi Y, Tanaka E, Nishi A, Peripherally administered ghrelin

induces bimodal effects on the mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states, Neuroscience, 査読有, 161, 2009, 855-864

[学会発表] (計 8 件)

- ① Kawahara Y, Kaneko F, Yamada M, Furushima Y, Kawahara H, Nishi A, Peripherally administration ghrelin modulates the mesolimbic dopamine system via distinct opioid pathways associated with reward value of food
第 85 回日本薬理学会年会, 2012/3/14-16 日, 京都国際会議場, 京都府
- ③ Yamada M, Kawahara Y, Kaneko F, Furushima E, Dremencov E, Kawahara H, Nishi A Comparison of the dorsal raphe serotonergic circuitry in WKY and Wistar rat strains,
第 85 回日本薬理学会年会, 2012/3/14-16, 京都国際会議場, 京都府
- ④ Kawahara Y, Kaneko F, Yamada M, Furushima Y, Dremencov E, Kawahara H, Nishi A, Distinct opioid pathways mediate the effect of ghrelin on the mesolimbic dopamine system associated with food reward
第 22 回マイクロダイアリス研究会, 2011/12/10, お茶の水女子大学, 東京都
- ⑤ Yamada M, Kawahara Y, Kaneko F, Furushima E, Dremencov E, Kawahara H, Nishi A Depression-like behavior in WKY rat strain was affected by repeated treatment of escitalopram: involvement of serotonin system in the prefrontal cortex,
第 22 回マイクロダイアリス研究会, 2011/12/10, お茶の水女子大学, 東京都
- ⑥ Yamada M, Kawahara Y, Kaneko F, Furushima E, Dremencov E, Kawahara H, Nishi A Dorsal raphe nucleus serotonin neurons in WKY rats demonstrates subresponsivity to an acute application of escitalopram: effect of repeated escitalopram treatment,
2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology,

2011/9/23-24, Grand Hilton Seoul Hotel,
South Korea

- ⑦ Kawahara H, Comparison of the depression-like behavior and serotonergic system between Wistar and Wistar-Kyoto strains of rats
27th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium
2010/6/10, Hong Kong International Conference Center, China
- ⑧ Kawahara H, Peripherally administered ghrelin induces bimodal effects on mesolimbic dopamine system depending on food-consumptive states.
2009 International Symposium of Ghrelin, 2009/11/19, Tokyo Forum
Tokyo

〔図書〕（計 2 件）

- ① 河原 博, 他, 医歯薬出版, 歯科麻酔学 第 7 版, 2011, 621
- ② 河原 博, 他, 永末書店, 歯科鎮静法ハンドブック, 2011, 62

6. 研究組織

(1) 研究代表者

河原 博 (KAWAHARA HIROSHI)
九州歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号：10186124

(2) 研究分担者

河原 幸江 (KAWAHARA YUKIE)
久留米大学・医学部・講師
研究者番号：10279135

原野 望 (HARANO NOZOMU)
九州歯科大学・歯学部・助教
研究者番号：50423976

(3) 連携研究者

なし