
麻酔科学講座

[研究プロジェクト名および概要]

- I. 周術期心筋傷害の分子機序の解明と制御法の検討
術中および術後の低血圧が臓器傷害を生じ、予後の悪化と関連することが数多くの臨床研究で報告されている。一方、周術期低血圧が臓器傷害を引き起こす分子機序、閾値となる血圧、低血圧持続時間、麻酔自体の影響、手術侵襲の影響など、詳細についてはほとんど分かっていない。本研究では、周術期低血圧による心筋傷害の分子機序を解明すると共にその制御法について検討する。
- II. GPR103, GPR7,8 の侵害刺激伝達における役割
最近内因性のアゴニストが見つかった G タンパク共役型受容体である GPR103, GPR7,8 26RFa はその存在部位から侵害刺激伝達に関与していることが想定されている。我々は、ラットを用いた *in vivo* の系で、GPR103 及び GPR7 の生体内での役割、特に侵害刺激伝達における役割を検討している。また、GPR103 の内因性作動物質である QRFP の knockout mouse を用いて、QRFP の生体内での侵害刺激伝達における役割を検討している。
- III. アセトアミノフェンの鎮痛効果はよく知られているが、その作用機序は不明な点が多い。現在は、アセトアミノフェンの代謝産物である AM404 が関与していることが示唆されているが、その作用部位・作用機序に関しては不明である。そのため、ラットを用いて AM404 を下行性疼痛抑制系に関係する核である PAG・LC・RVM に直接投与し、その鎮痛効果を検討する。このことにより、アセトアミノフェンの下行性疼痛抑制系との関連が明らかになる。
- IV. $\alpha 2 \delta$ リガンドの鎮痛効果について
神経障害性疼痛に対する治療薬としてガイドラインに示されている薬物は多く存在するが、その中で、 $\alpha 2 \delta$ リガンドが頻用されている。しかしながら、 $\alpha 2 \delta$ リガンドの作用機序に関しては十分には理解されていない。我々は、新規の $\alpha 2 \delta$ リガンドであるミロガバリンを用いて、下行性疼痛抑制系との関連を検討する。またミロガバリンの情動に関する効果も検討することにより、 $\alpha 2 \delta$ リガンドの鎮痛効果の本体を明らかにする。
- V. 侵襲時におけるインスリン抵抗性と臓器障害 –分子生物学的アプローチ–
現在主にストレス惹起インスリン抵抗性血管内皮障害に対する Ras 阻害剤(ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤)の治療効果についての検討を行っている。血管内皮障害はインスリン抵抗性における重要臓器障害の主要因である。ターゲットとなるシグナルについては Nitrosative stress、PI-3kinase→eNOS 経路、NF-kB を介した過剰な iNOS による NO 発生、Akt/PKB などがかこれまで報告されてきた。一方 HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)の lipid-lowering-independent effect がタンパクのファルネシル化抑制とされている。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤で血管内皮障害を抑制できれば、さらにはスタチンの血管内皮障害治療への期待も広がることになる。

重症患者モデルとして LPS マウスを用い、RAS 阻害剤である FTI-277 を腹腔内投与し、血管内皮障害への治療効果およびメカニズムについて、血管収縮弛緩反応、ウェスタンブロット法、免疫染色法にて解析を行っている。

VI. ペインクリニックにおける慢性疼痛患者と心理社会的要因 –心身医学的アプローチ–

従来からの薬物療法、神経ブロック治療に反応が乏しい慢性難治性疼痛患者に対して、心身医学的な評価と治療を行っている。生物学的モデルからみて、器質的病変は軽快・消失していると思われるのに、痛みを訴える患者をどうとらえればよいのであろうか。

もちろん鎮痛薬への反応性が悪いものの中には、神経障害性疼痛患者が含まれているので、鎮痛補助薬の使用が効果的であろう。それらを鑑別除外していくと、心理社会的背景の関与が問題となる。

痛みという言葉で、患者が何を訴えているのかを理解することが解決の糸口となる。痛みに対する破局的思考、恐怖—回避モデル、抑うつ、心身症の中核概念であるアレキシサイミア（失感情症）、性格的な傾向としての強迫性、完璧主義、過剰適応、過活動（ペース配分の異常）、家族関係、虐待歴などから多面的に評価している。

VII. 手術前には、誤嚥防止のため絶食・絶飲を行っている。しかしながら、どの程度の絶飲期間が必要であるかについては、定説がない。

そこで、絶食にしたボランティアに対して蒸留水・砂糖水・電解質液などを投与し、胃からの排泄時間を、エコーを用いて検討している。

VIII. 集中治療部では、人工呼吸中の誤嚥性肺炎が大きな問題となる。このために、気管内チューブのカフ上部に吸引カテーテルをつけた気管内チューブが使用されている。集中治療部では気管内挿管が長期に及ぶことが少なくなく、上気道の浮腫が強くなることがある。この上気道の浮腫のため、抜管後に気道閉塞の危険性がある。このため、上気道の開通性を評価することが重要となる。今回の研究では、このカフ上部に吸引カテーテルが装着された気管内チューブを用いて、上気道の開通性を評価できるかについて検討する。

IX. 麻酔器の基本的性能の検討、特に揮発性吸入麻酔薬の排出に関する研究

[教職員及び大学院学生]	[メールアドレス]	[研究プロジェクト]
教授 平田 直之	naohirata@mac.com	研究の総括, I
特任教授 杉田 道子		V, VII
准教授 生田 義浩		II, III, IV, IX
講師 鷺島 克之		VIII
助教 徳永 健太郎		VIII
助教 山田 寿彦		II, III, IV, VI
助教 藤本 昌史		V, VII
助教 石村 達拓		IX
助教 小松 修治		II, III, IV, VI

【 英文論文 】

1. Kumamoto T, Tashima K, Hiraoka C, Ikuta Y, Yamamoto T (2021) McGRATH MAC video laryngoscope assistance during transesophageal echocardiography may reduce the risk of complications: a manekin study. *BMC Anesthesiol* 21:14
2. Nakamura S, Nonaka T, Yoshida K, Yamada T, Yamamoto T (2021) Neuropeptide W, an endogenous NPBW1 and NPBW2 ligand, produced an analgesic effect via activation of the descending pain modulatory system during a rat formalin test. *Mol Pain*, 17: 1-9
3. Kikuchi K, Hirata N, Yoshikawa Y, Yamakage M. Assessing the validity of a linear inflation method in noninvasive blood pressure monitoring during the induction period of general anesthesia. *J Perioper Pract* 31: 442-445, 2021.
4. Hirata N, Nishimura M, Chaki T, Yoshikawa Y, Yamakage M. Comparison between oxygen reserve index and end-tidal oxygen concentration for estimation of oxygenation during pre-oxygenation via a tight-fitted face mask: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 38: 313-315, 2021.
5. Terada H, Hirata N, Sawashita Y, Ohno S, Yoshikawa Y, Yamakage M. Acute hypobaric and hypoxic preconditioning reduces myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Cardiol Res Pract* 2021: 6617374, 2021
6. Hayamizu K*, Chaki T, Tachibana S, Hirata N, Yamakage M. Effect of remimazolam on intraoperative neuromonitoring during thyroid surgery: a case series. *J Anesth* 35: 581-585, 2021.
7. Hirata N*(corresponding author), Ngo DT, Phan PH, Aina A, Phung TTB, Ta TA, Takasaki J, Kawachi S, Nunoi H, Nakajima N, Dien TM. Recombinant human thrombomodulin for pneumonia-induced severe ARDS complicated by DIC in children: a preliminary study. *J Anesth* 35: 638-645, 2021.
8. Maeda M*, Hirata N, Chaki T, Yamakage M. Risk factors of cardiac arrest and failure to achieve return of spontaneous circulation during anesthesia: a 20-year retrospective observational study from a tertiary care university hospital. *J Anesth* Jan 10, 2022.
9. Hasegawa G, Hirata N*(corresponding author), Yoshikawa Y, Yamakage M. Differential effects of remimazolam and propofol on heart rate variability during anesthesia induction. *J Anesth* Jan 13, 2022.
10. Mitsuta Y, Oyoshi T, Nonaka Y, Hirata N. Transcatheter aortic valve implantation under lower activated clotting time in a patient with hemorrhagic gastric cancer: a case report. *JA Clin Rep* 2022; 8: 77
11. Tsukano Y, Sugita M, Hirata N, Yamamoto T. Future liver remnant volume is associated with postoperative fentanyl consumption following open donor hepatectomy: a retrospective multivariate analysis. *J Anesth* 2022; 35: 731-9
12. Kawasaki T, Oyoshi T, Hirata N. Anesthesia Management of a Liver Transplant Recipient with Remimazolam. *Case Rep Anesthesiol* 2023; 12: 2023: 593657
13. Oyoshi T, Maekawa K, Mitsuta Y, Hirata N. Predictors of early postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients undergoing cardiac surgery: retrospective observational study. *J Anesth* Jan 20. doi: 10.1007/s00540-023-03164-w. Online ahead of print.
14. Ishimura T, Ikuta Y, Hirata N. Discrepancy between set and displayed PEEP values. *J Anesth*. 2023 Mar 27. doi: 10.1007/s00540-023-03181-9. Online ahead of print.