

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10538

研究課題名(和文)術後認知機能障害の分子機序解明と周術期予防戦略

研究課題名(英文)Mechanisms of postoperative cognitive dysfunction and strategies for prevention

研究代表者

河野 崇 (Kawano, Takashi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授

研究者番号：40380076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：術後認知機能障害(POCD)は、手術・麻酔を契機に生じる認知障害である。本研究課題では、POCDの発症機序および、術前認知・運動介入の予防効果について高齢ラット開腹手術モデルを用いて検討した。その結果、1)海馬ミクログリアの炎症反応性は加齢に伴い亢進すること、2)認知・運動介入は海馬ミクログリアの加齢性変化を改善できること、3)2週間の術前認知・運動介入により術後脳内神経炎症反応および関連するPOCDが予防できること、が明らかとなった。術前身体・認知活動介入は、非薬物介入であり、臨床への応用性が高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Geriatric surgical patients are known to be susceptible to cognitive dysfunction (POCD). Recent preclinical evidence indicate that sugary-induced neuroinflammation may contribute to the pathogenesis of POCD. In this project, we investigated the effect of preoperative cognitive intervention on the development of POCD in aged rats. In an in vivo setting, the aged, but not young, rats in the sedentary group developed cognitive impairment and related hippocampal neuroinflammation following abdominal surgery. Especially, it could be avoided by preoperative cognitive intervention. In the ex vivo experiment showed that the release of proinflammatory cytokines was higher in microglia isolated from aged hippocampi compared with young hippocampi. However, preoperative cognitive intervention could reduce this exaggerated cytokine response. Our findings suggest that preoperative cognitive intervention could prevent POCD via reversion of the age-related microglial phenotype in the hippocampus.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後認知機能障害 ミクログリア 脳内神経炎症

1. 研究開始当初の背景

急速な高齢化社会の進行に伴い、高齢者の手術が増加する一方で、術後の認知機能に対する問題が明らかとなり、注目されている。術後認知機能障害 (POCD) の発症は、退院後の QOL 低下や就労困難のみならず、死亡率増加にも関連する。POCD の危険因子は、高齢であることが一貫して報告されているが、詳細な発症機序は明らかでなく、現時点において特異的な予防方法もない。

近年、海馬の炎症反応、特にサイトカインと認知機能の関係が明らかになりつつある。多くの研究で実験的手術後に中枢神経系のサイトカインの増加が生じており、POCD の病態機序に脳内神経炎症が重要な役割を果たすと推測される。したがって、中枢神経系を標的とした抗炎症・サイトカイン治療が各種認知機能障害に有効である可能性がある。近年、身体・認知活動は、脳内神経炎症を抑制することが多く報告されていることから、術前身体・認知活動介入が加齢に伴う脳内神経炎症性の亢進を抑制して、POCD の発症を予防する可能性が推測される。具体的には、POCD の発症機序における加齢性の海馬機能脆弱化と術後神経炎症の関連性を明らかとし、これら病態に基づく術前身体・認知介入の効果を検討することにより、POCD の新たな予防戦略に繋がることが期待される。さらに、高齢手術患者に対する術前身体・認知活動介入は、副作用が少ない非薬物介入である。また、周術期管理チームの構築により、臨床への応用性がさらに高まることが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、POCD の発症機序における海馬の加齢による脆弱性の関与とマイクログリア/神経炎症反応の関連性を明らかとし、これらの病態に基づく周術期予防戦略として、非薬理的な術前認知・運動による介入の有効性を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 高齢ラット開腹手術におけるラット POCD 発症モデル作製と脳内神経炎症

対象動物として、高齢 24-25 週齢 (ヒトで 70-80 歳相当) SD 系雄性ラットを用いる。開腹手術モデルとして、イソフルラン (1.0-1.5%, 1.2MAC for aged rats) 麻酔下に、腹部 2 cm の正中切開、小腸を約 10cm 腹腔から引き出し、3 分間指で伸長させた。術後痛に対して閉腹時に 0.2% ロピバカインの浸潤麻酔を行った。手術 (麻酔) 時間は 15 分間とし、対照群では麻酔・術後鎮痛のみを行った。本モデルを用いた予備的研究において、海馬サイトカインの上昇が確認されている。術後認知機能は、術後 1 週間後に新奇物体認識試験

を用いて新奇物体への嗜好性を指標として評価した。脳内神経炎症の評価は、認知試験後に海馬を摘出し、炎症性サイトカイン (TNF α , IL-1 β) を ELISA 法で評価した。加齢による変化を解析するために、同様の実験を若年ラット (8-16 週齢) でも行い、比較検討した。

(2) 術前身体・認知介入の POCD 予防効果の検討

高齢ラットの身体訓練として、回転ケージ内で飼育することにより自発運動を促した。認知訓練として Hebb Williams 迷路に餌をランダムにばら撒いたケージ内で飼育し、探索行動を促すモデルを用いた。予備実験では、それぞれのケージに 24 時間隔日暴露 (2 週間) で高齢ラットにおいて海馬重量の増加、リポ多糖の全身投与による中枢炎症の抑制効果を認めている。開腹手術前にこれらの介入を行い、術後認知機能、脳内神経炎症を評価した。

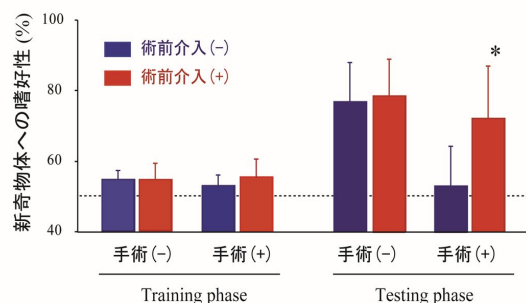
(3) 術前身体・認知介入の海馬マイクログリア機能に及ぼす影響

高齢ラットにおける術前身体・認知訓練の有効性の背景機序を検討するため、海馬マイクログリア機能に及ぼす影響を検討した。海馬機能の指標として、急性単離したマイクログリアのリポ多糖への反応性 (サイトカインの放出量 *ex vivo* 測定) を用いた。加齢性変化、身体・認知訓練および手術による変化を検討した。

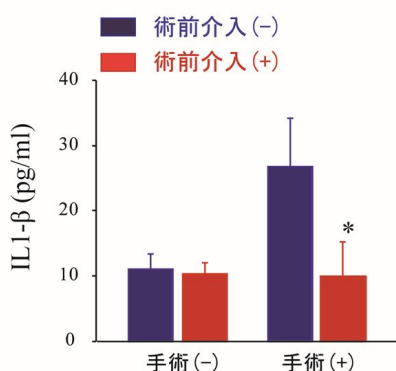
4. 研究成果

高齢ラットは開腹手術に対して耐性を示し、観察期間中に死亡した個体は生じなかった。一方、開腹手術により非手術群と比較して有意な海馬 IL-1 β の増加が生じた。このような脳内神経炎症反応は、単純開腹では生じず、小腸刺激を加えた場合に顕著に出現した。この結果は、脳内神経炎症の発生には手術侵襲の程度が関与することが考えられる。一方、全身麻酔のみ、若年開腹手術ラットでは脳内神経炎症反応は生じず、術後脳内神経炎症が手術侵襲および加齢が関与することを示唆している。

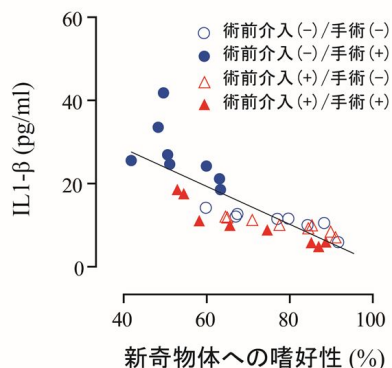
今回、術前身体・認知介入を 2 週間行った。介入強度および期間に関しては、これまでに報告されておらず、今回予備研究から適切と考えられたものを選択した。術前身体・認知介入の術後認知機能 (新奇物体認識試験に新奇物体への嗜好性) への影響を下図に示す。



開腹手術により生じる新奇物体への嗜好性の低下が術前身体・認知介入により有意に抑制された。さらに、術前身体・認知介入は手術により生じる海馬での脳内神経炎症反応 (IL-1 β 濃度の増加) を有意に抑制した。

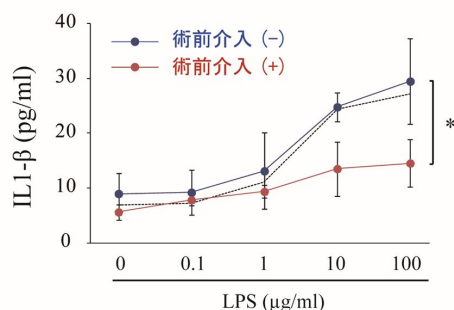


新規物体に対する嗜好性の低下と海馬 IL-1 β 濃度の増加が関係を下図に示す。



新奇物体に対する嗜好性と海馬 IL-1 β 濃度には有意な逆相関関係が検出されたことから、POCD の発症には脳内神経炎症反応が重要であることが考えられた。

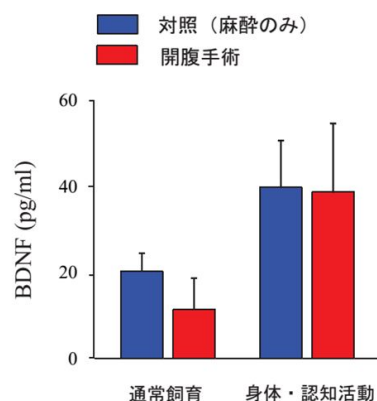
海馬マイクログリアのリポ多糖に対する IL-1 β 放出応答は、基準値と比較して、認知介入により有意に低下し、その効果は手術 1 週間後にも認められた。



海馬マイクログリアのリポ多糖に対する炎症性サイトカイン放出応答は加齢により亢進することが知られている (microglia priming 仮説)。今回の結果は、術前身体・認知介入が primed 化されたマイクログリアを正

常に戻すことにより手術による脳内神経炎症反応を予防したと考えられる。また、これらの一連の脳内神経炎症反応は、TNF- α でも同様に生じた。

身体・認知介入がどのような機序を介して脳内マイクログリアに影響を及ぼすかは明らかではない。近年、運動と脳由来神経栄養因子 (BDNF; Brain-derived neurotrophic factor) の関連性が多く報告されている。今回、海馬 BDNF レベルに及ぼす術前身体・認知介入の影響についても検討した。



術後身体・認知活動は、海馬 BDNF を介した抗脳内神経炎症により高齢ラットの POCD 発症を予防した。このことは、高齢者の POCD 予防には、身体・認知活動を保つことが重要である可能性が示唆された。これまで術後の回復を促進するため方策として、早期離床に焦点が向けられ (ERAS プロトコル等)、術前の介入が注目されることは少なかった。しかしながら、POCD が問題となる超高齢者 (例えば 85 歳以上) では、術後介入よりも術前介入が有用な点も多い。また、近年推進されている周術期管理チームの活動に組み込むことにより、効率的に術前介入が行える可能性が考えられる。加えて、身体・認知訓練は非薬物介入であり侵襲性はなく、適応性も高い。その点においても有用性が高いと考えられる。

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 4 件)

1. Yamanaka D, Kawano T, Nishigaki A, Aoyama B, Tateiwa H, Shigematsu-Locatelli M, Locatelli FM, Yokoyama M. Preventive effects of dexmedetomidine on the development of cognitive dysfunction following systemic inflammation in aged rats. J Anesth. 査読有. 2017; 31: 25-35. doi: 10.1007/s00540-016-2264-4
2. Kawano T, Iwata H, Aoyama B, Nishigaki A, Yamanaka D, Tateiwa H, Eguchi S, Locatelli FM, Yokoyama M. The role of hippocampal insulin

signaling on postoperative cognitive dysfunction in an aged rat model of abdominal surgery. Life Sci. 査読有. 2016; 162:87-94. doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.020

3. Kawano T, Eguchi S, Iwata H, Yamanaka D, Tateiwa H, Locatelli FM, Yokoyama M. Pregabalin can prevent, but not treat, cognitive dysfunction following abdominal surgery in aged rats. Life Sci. 査読有. 2016; 148: 211-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.021

4. Kawano T, Eguchi S, Iwata H, Tamura T, Kumagai N, Yokoyama M. Impact of Preoperative Environmental Enrichment on Prevention of Development of Cognitive Impairment following Abdominal Surgery in a Rat Model. Anesthesiology. 査読有. 2015; 123: 160-70. doi: 10.1097/ALN.0000000000000697

〔学会発表〕(計 8 件)
(国際)

1. Kawano T. Pathophysiology and management of perioperative cognitive disorders. the 25th Annual Meeting of Chinese Society of Anesthesiology (CSA2017). September 7-10, 2017, Zhengzhou, China.

2. Yamanaka D, Kawano T, Koyama T, Locatelli FM, Iwata H, Yokoyama M. Effects of (-)-Epicatchin on Post-septic Cognitive Dysfunction in Aged Rats. ANESTHESIOLOGY[®] Annual Meeting 2016. 2016. 10.22. Chicago, USA

3. Koyama T, Kawano T, Iwata H, Yamanaka D, Locatelli FM, Yokoyama M. Dexmedetomidine can Prevent Cognitive Dysfunction Following Abdominal Surgery in Aged Rats. ANESTHESIOLOGY[®] Annual Meeting 2016. 2016. 10.25. Chicago, USA

(国内)

1. 青山 文, 山中大樹, 勝又祥文, ロカテリファブリシオ, 河野 崇, 横山正尚. Exercise-induced Hypoalgesia に及ぼす加齢の影響 - 高齢ラットでの検討 - 日本麻酔科学会 中国・四国支部 第 54 回学術集会. 2017. 9.2, 徳島

2. 青山 文, 河野 崇, 立岩浩規, 山中大樹, 西垣 厚, 横山正尚. 神経障害性痛に及ぼす加齢の影響-ラット神経障害性痛モデルでの検討- 日本麻酔科学会 第 64 回学術集会, 2017, 6.8-10, 神戸

3. 青山 文, 河野 崇, Locatelli Fabricio, 山中大樹, 立岩浩規, 横山正尚. 術後身体・認知活動が開腹手術後の認知機能障害に及ぼす影響 -高齢ラットモデルでの検討- 日本麻酔科学会 中国・四国支部 第 53 回学術集会 2016.9.10, 岡山

4. Locatelli Fabricio, 河野 崇, 横山正尚. 術後認知機能障害に対するナノエマルジョン化レスベラトロールの効果 -高齢ラット開腹手術モデルでの検討- 第 20 回日本神経麻酔集中治療学会 2016.7.15-16, 札幌

5. 山中大樹, 河野 崇, 立岩浩規, 江口 覚, ロカテリファブリシオ, 横山正尚. 高齢ラット全身炎症後認知障害モデルに対するデクスメトミジンの有効性—投与時期の違いによる影響—. 日本麻酔科学会 第 63 回学術集会 2016.5.26-28. 福岡

〔図書〕(計 1 件)

Locatelli FM, Kawano T. Current Topics in Anesthesiology. Chapter 7 Postoperative Cognitive Dysfunction: Preclinical Highlights and Perspectives on Preventive Strategies. Edited by Riza Hakan Erbay, 2017, ISBN 978-953-51-2918-9.

〔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

<http://www.jimu.kochi-u.ac.jp/~soran/sansyo.asp?ID=2094>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

河野 崇 (KAWANO, Takashi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授

研究者番号：40380076

(2)研究分担者

横山正尚 (YOKOYAMA, Masataka)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：20158380