

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09355

研究課題名（和文）オプトジェネティクスをもちいた麻酔薬による術後認知障害の機序の解明

研究課題名（英文）The mechanism of Post operative cognitive disfunction with Anesthesia

研究代表者

向原 桂香（Mukaihara, Keika）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：60837269

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：マウスの心肺停止モデルの作成では、マウスの蘇生に難渋した。モデル作成後の行動変化、免疫組織学的評価に向けて、マウスの術後痛モデルにて評価を行なった。手術後には術後認知機能障害を発症することが示唆され、扁桃体はその責任部位の一つである可能性が示された。蘇生後の臓器の虚血再灌流障害では、全身性の炎症反応が引き起こされ、敗血症に類似した全身炎症反応症候群を引き起こすと言われており、術後痛マウスと同様の実験手法にて心肺停止モデルマウスにて検討を行う予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術中は全身麻酔等をおこなうことにより痛みを患者に意識させることはないが、脳の活動は全身麻酔中も痛みを認識しているのかは不明である。また、麻酔を深くし痛みをコントロールすることが良いのか、また深い麻酔は術後の認知機能障害に影響があるのかを検討した。術後痛モデルマウスを作成したが、麻酔の深さによる痛みの変化を捉えることが難しく、更なる研究計画が必要だと考えてる。

研究成果の概要（英文）：In the creation of a mouse model of cardiopulmonary arrest, the mice were difficult to resuscitate.

For behavioral changes and immunohistological evaluation after model creation, evaluation was conducted in a mouse model of postoperative pain. It was suggested that the mice develop postoperative cognitive dysfunction after surgery, and the amygdala may be one of the responsible sites. Ischemia-reperfusion injury of organs after resuscitation is said to induce a systemic inflammatory response and cause a systemic inflammatory response syndrome similar to sepsis, which will be investigated in a mouse model of cardiopulmonary arrest using the same experimental techniques as those used in the postoperative pain mice. Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：麻酔

キーワード：オプトジェネティクス 術後痛

## 1. 研究開始当初の背景

せん妄および術後認知機能障害は、麻酔と疼痛を含め外科的ストレスに関連する最も一般的な術後神経学的合併症である。しかし、術中の神経活動の変化が術後疼痛、認知、記憶に関連しているか明らかではない。この研究で術後の感覚および認知との関係を探るため、全身麻酔下手術による脳内の神経活動を検出することを目的とした。

まず、マウス脳の Fos と Arc の発現を免疫染色法で調べた。Fos と Arc は、共に最初期遺伝子 (IEG) の産物であり活性化されたニューロンの最も信頼性の高いマーカーとして利用されている。マウスはイソフルラン麻酔下で右後足に外科的切開を施した。対照群に手術なしで麻酔のみ、麻酔なし、ならびにホームケージのものを用意した。イソフルラン麻酔で視索上核が特異的に活性化されることを発見した。また手術群では、術後2時間で扁桃体の中心核の神経細胞は Fos と Arc を発現誘導した。さらに、恐怖記憶課題において学習翌日に手術を受けた場合、マウスは1週間後の記憶再想起テストで障害傾向を示した。これらの観察は全身麻酔より回復後にきたしうるせん妄の基礎となる細胞メカニズムを理解するための新しい手がかりとなる。

## 2. 研究の目的

せん妄は、認知機能、知覚および意識を含む精神活動における深刻な障害である。せん妄状態継続中は鎮静を必要とするため、不要な投薬や運動制限によって生理活性(例えば、繊毛運動など)を減少させる事に繋がる。結果として、肺炎発症や精神的混乱の長期化を引き起こす事で患者の予後を短くし、重症度を増加させる。周術期のせん妄は合併症や死亡率のリスクを高め、入院期間を長くしてしまう。ICUの成人患者におけるせん妄の発症は、年齢、重症度、敗血症および認知症を含むいくつかの危険因子に関連していると考えられている。最近、術後疼痛が術後せん妄を引き起こす有力な候補と考えられている。しかし、これまでのところ、せん妄の根底にある神経機構は知られていない。せん妄を引き起こす分子機構や神経回路は何か？また、せん妄と関連が深いと考えられる術後認知機能障害の神経機構はなにか？

## 3. 研究の方法

92匹中36匹のマウスを免疫学的分析に用いた。これらのマウスは、2.5%パラホルムアルデヒド/リン酸緩衝液(pH7.4)を経心腔内に透過させ脳を摘出し3.0%スクロース溶液で凍結し凍結スタットで切片化した。すべての分析は盲目法を採用した。脳切片は、ウサギの抗 Arc 抗体(シナプス系、156-003、1:1000)およびマウス抗 Fos 抗体(サンタクルスバイオテクノロジー、Sc-271243、1:500)を加えた。脳切片を洗浄し、Alexa594 結合抗ウサギ(Invitrogen、1:500)お

よび Alexa488-共役抗マウス(1:500)抗体と反応させた。これらを Hoechst 33342 で染色し、スライドにしたうえで蛍光画像は顕微鏡(キーエンス BZ-X)を用いて撮影した。

#### 4 . 研究成果

- (1)イソフルランによる短期間の全身麻酔(5分)は、SON で Arc と Fos の 発現を活性化する。
- (2)麻酔と手術同時施行すると扁桃体の垂核(BA、CeA および AST) が術後 2 時間で選択的に活性化される。
- (3)吸入麻酔による全身麻酔下の手術は、記憶の維持あるいは想起 プロセスに影響を与える可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長谷川 麻衣子  (Hasegawa Maiko)  (20516637)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授   (17701)	
研究分担者	奥野 浩行  (Okuno Hiroyuki)  (80272417)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授   (17701)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関