

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09369

研究課題名(和文) 各種プレコンディショニングと低酸素の組み合わせによる脳保護効果

研究課題名(英文) Investigation of brain protective effects of various pre-conditioning and hypoxia combinations

研究代表者

石山 忠彦 (Ishiyama, Tadahiko)

山梨大学・大学院総合研究部・准教授

研究者番号：90293448

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：前後処置を行わないコントロール群、低酸素プレコンディショニング群、リモートポストコンディショニング群、低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング群で、脳梗塞のサイズとIL-6、IL-1 発現量を検討した。脳梗塞サイズは、コントロール群と比較して、低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング併用群、低酸素プレコンディショニング群、リモートポストコンディショニング群で有意に小さかった。IL-6とIL-1 のmRNAの発現量は、低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング併用群で、コントロール群と比較して、有意に少なかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングにより、脳梗塞形成後のIL-6やIL-1 などの炎症性サイトカイン発現が抑制される。このことが一因となって、低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングにより、脳梗塞からの脳保護効果が期待できる。麻酔中に脳梗塞の発症が危惧された場合には、脳以外の遠隔臓器の虚血をつくりだすことにより、脳保護効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Cerebral infarct size and IL-6 and IL-1 expression were examined in the control group (without pre- and post-treatment), the hypoxic preconditioning group, the remote post-conditioning group, and the combined hypoxic preconditioning and remote post-conditioning group.

Cerebral infarct size was significantly smaller in the combined hypoxic preconditioning and remote postconditioning group, the hypoxic preconditioning group, and the remote postconditioning group compared to the control group.

IL-6 and IL-1 mRNA expression was significantly lower in the combined hypoxic preconditioning and remote postconditioning group compared to the control group.

研究分野：麻酔と脳循環

キーワード：低酸素プレコンディショニング リモートポストコンディショニング 脳虚血 脳梗塞

1. 研究開始当初の背景

プレコンディショニングは、当初心臓での保護作用が報告されたが、最近様々な臓器で効果が期待できることが報告されている。脳においてもプレコンディショニングは、脳虚血・再灌流時の脳傷害を軽減すると言われている。最近リモートポストコンディショニングも脳保護作用があるとして注目されている。しかし、プレコンディショニングとポストコンディショニングを組み合わせた場合の脳保護効果については検討されていない。

2. 研究の目的

本研究では、低酸素プレコンディショニング、リモートポストコンディショニング、低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用が、中大脳動脈を遮断させて起こるマウスの脳梗塞巣を減少させる効果があるのかを検討した。また低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用が脳梗塞発症時の炎症性サイトカインであるインターロイキン (**IL**)-**6** と **IL**-**18** の発現量に対する効果も検討した。

3. 研究の方法

マウスを、前後処置を行わないコントロール群 (**Sham**)、低酸素プレコンディショニング群 (**HPC**)、リモートポストコンディショニング群 (**RPoC**)、低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用群 (**HPC+RPoC**) に振り分けた。

低酸素プレコンディショニングは、脳梗塞作成 **48** 時間前に、酸素濃度 **8%** のボックス内にマウスを **4** 時間入れることで作成した。リモートポストコンディショニングは、脳梗塞作成後に両側下肢をゴムバンドで結紮し、**10** 分間駆血・**10** 分間解除を **3** セット繰り返すことで作成した。

各々の群で、中大脳動脈を遮断して脳梗塞を作成し、そのサイズを検討した。

また、コントロール群、低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング併用群において、脳梗塞巣サンプルを用いて、**Quantitative real-time PCR** 施行し、インターロイキン (**IL**)-**6** や **IL**-**18** などの炎症性サイトカインの **mRNA** の発現量を定量解析し、比較検討を行った。

4. 研究成果

脳梗塞サイズは、低酸素プレコンディショニング群 (**HPC**) でコントロール群 (**Sham**) と比較して、有意に小さかった (3.61 ± 0.34 vs 6.53 ± 0.58 , **P** = **0.0002**) (図 **1**)。

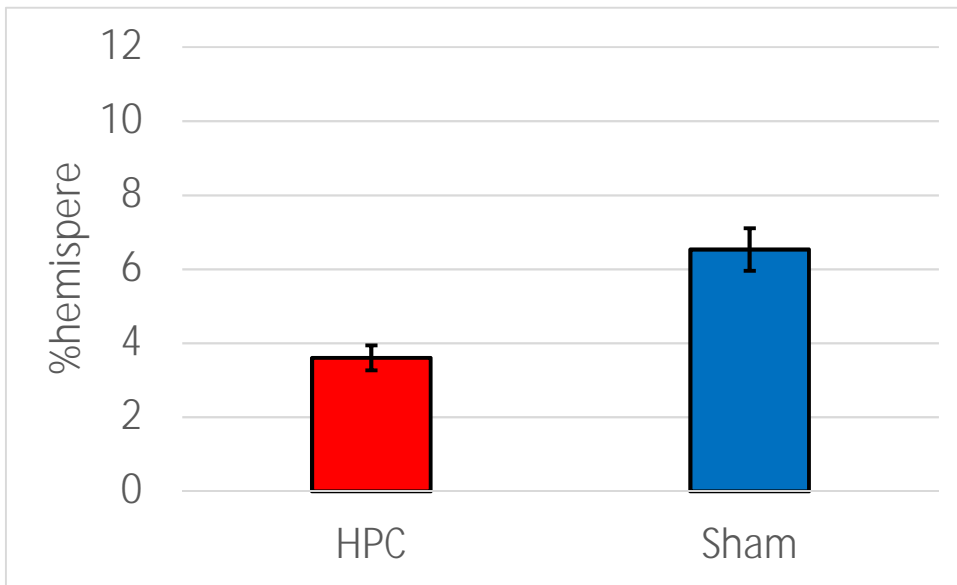


図1

リモートポストコンディショニング群 (**RPoC**) は、コントロール群 (**Sham**) と比較して、脳梗塞巣が有意に小さかった (4.41 ± 0.53 vs 7.69 ± 1.23 , $P = 0.0227$) (図2)。

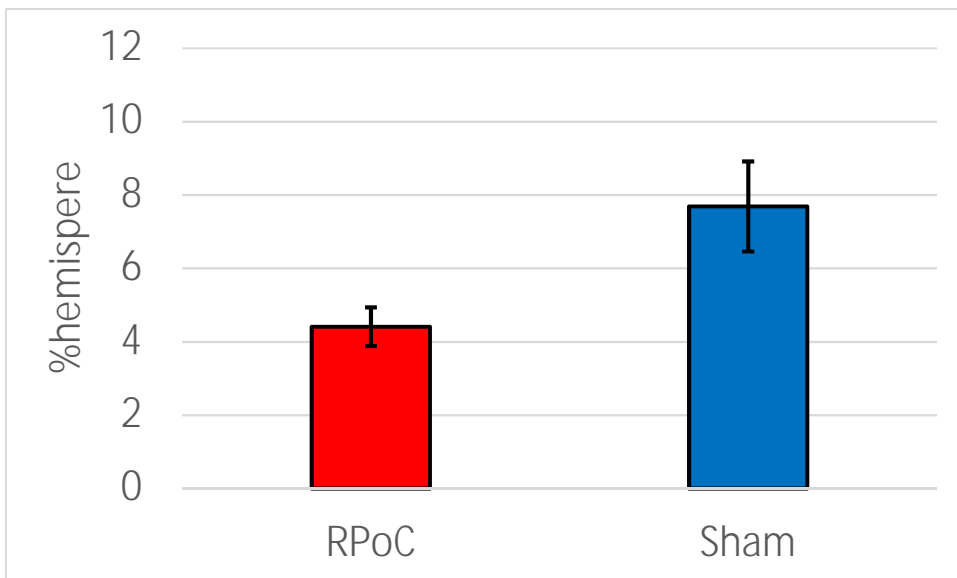


図2

低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング併用群 (**HPC+RPoC**) でもコントロール群 (**Sham**) に比べて脳梗塞巣は有意に小さかった (4.71 ± 0.48 vs 9.66 ± 1.21 , $P = 0.001$) (図3)。

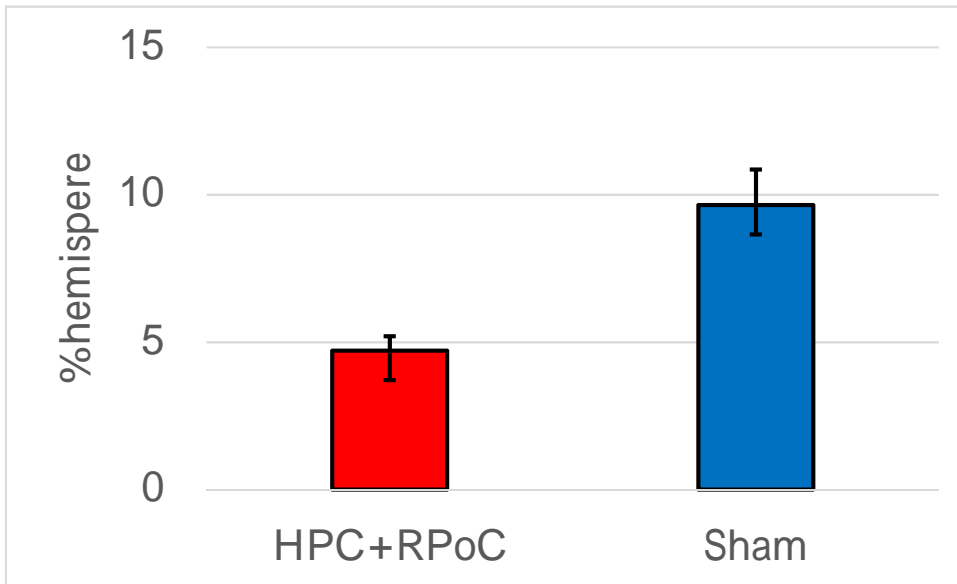


図3

Quantitative real-time PCRでは、IL-6のmRNAの発現量は、低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング併用群（HPC+RpoC）においてコントロール群（Sham）に比べて優位に発現量が少なかった（ 4.26 ± 1.08 vs 13.03 ± 2.17 、 $P = 0.0115$ ）（図4）。

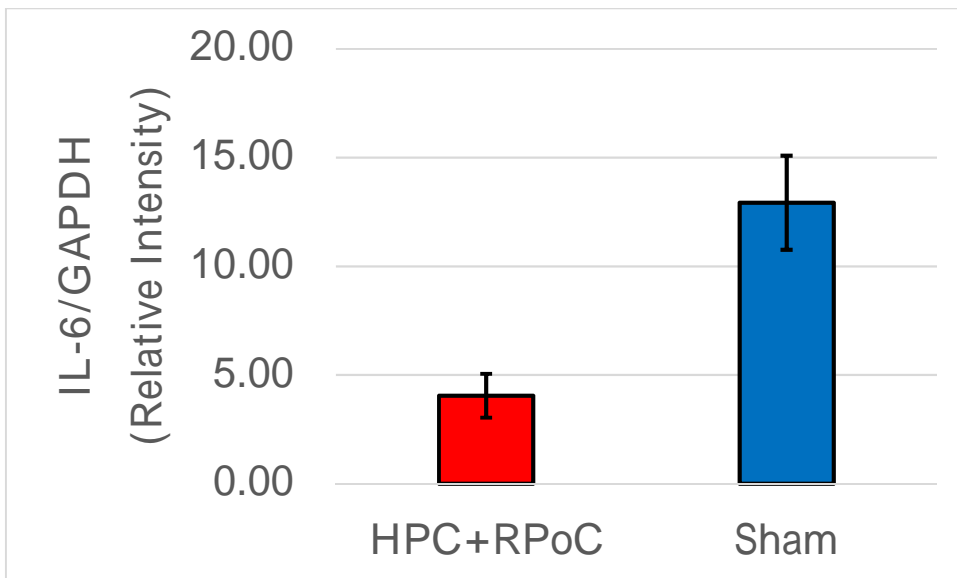


図4

IL-18のmRNAの発現量は、低酸素プレコンディショニング+リモートポストコンディショニング併用群（HPC+RpoC）で、コントロール群（Sham）と比較して、有意に発現量が少なかった（ 3.26 ± 0.89 vs 13.13 ± 3.14 、 $P = 0.0321$ ）（図5）。

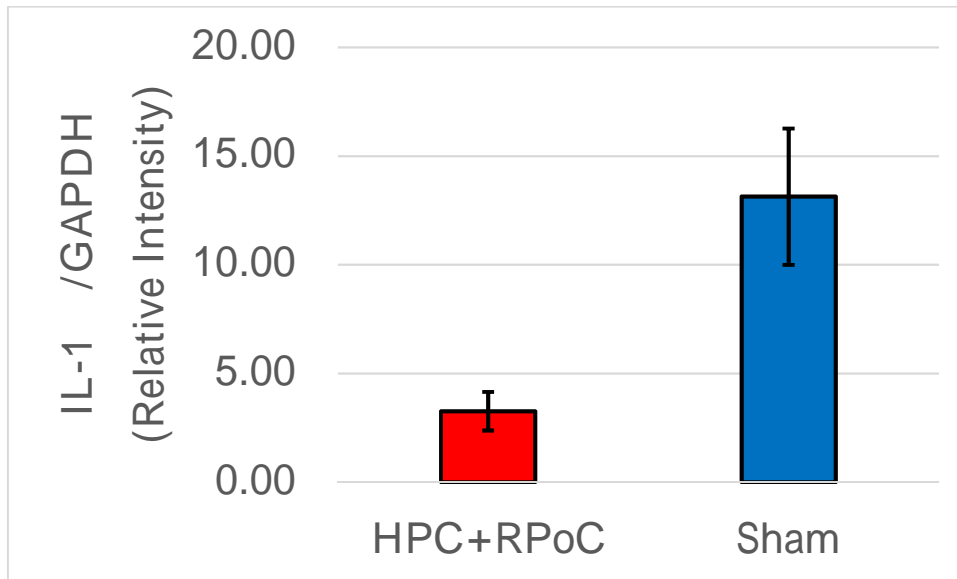


図5

結論：

低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングともに脳保護効果を有することが証明された。低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングはともに、脳梗塞がほぼ同程度に縮小することから、脳保護効果もほぼ同等であることが示唆された。

低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用も脳梗塞保護作用を有することが分かった。脳梗塞巣の減少効果は、低酸素プレコンディショニング、リモートポストコンディショニング、低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用でほぼ同等であり、低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用はあまり意味がないのかもしれない。低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングの併用による脳保護効果については更なる検討が必要と考えられた。

低酸素プレコンディショニングとリモートポストコンディショニングにより脳保護効果を発揮する機序として、脳梗塞形成後の **IL-6** や **IL-1β** などの炎症性サイトカイン発現が抑制されることがその一因である可能性が示唆された。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------