

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K18280

研究課題名（和文）静脈麻酔薬がもたらす抗炎症効果の分子機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of molecular mechanism of anti-inflammatory effects of intravenous anesthetic agents

研究代表者

河内山 宰 (Kochiyama, Tsukasa)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：30821722

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）：THP-1をPMA刺激し、マクロファージへ分化させ、このマクロファージを用いてM1分化させた。M1分化時にプロポフォルを添加し培養した。～の各細胞のGABA<sub>A</sub>受容体サブタイプのmRNA発現をRT-PCR法で解析した。マクロファージ分化、M1分化、M1分化時のプロポフォルによるGABA<sub>A</sub>受容体サブタイプへの効果・影響を遺伝子発現変化で検討した。

ではGABA<sub>A</sub>受容体サブタイプの 1、4、1、2、1、2のmRNAが有意に増加した。では 1、4、1、2、2のmRNA発現は有意に抑制された。では 1、4、2のmRNA発現が増加傾向であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

THP-1においてマクロファージ分化、M1分化によってGABA<sub>A</sub>受容体のサブタイプの遺伝子発現は有意に増減した。特に、炎症抑制効果に関与している 1、4の発現増加はプロポフォルの持つ炎症性サイトカイン抑制効果に繋がる可能性が示唆された。静脈麻酔薬の抗炎症効果の作用機序の一つとしてGABA<sub>A</sub>受容体のサブタイプが関わっていることを明らかにしたことで過剰炎症に対する治療につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：THP-1 was PMA-stimulated to (1) differentiate into macrophages, and (2) M1 differentiation was performed using these macrophages. Propofol was added at the time of M1 differentiation and the cells were cultured. The mRNA expression of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes in cells (1) to (3) was analyzed by RT-PCR. The effects and influences of propofol on GABA<sub>A</sub> receptor subtypes during macrophage differentiation, M1 differentiation, and M1 differentiation were examined by gene expression changes.

mRNA of GABA<sub>A</sub> receptor subtypes 1, 4, 1, 2, 1, and 2 were significantly increased. mRNA expression of 1, 4, 1, 2, and 2 was significantly suppressed. mRNA expression of 1, 4, and 2 tended to increase.

研究分野：麻酔科学

キーワード：プロポフォル 静脈麻酔薬 抗炎症効果 マクロファージ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

先行研究にて示した、「プロポフォルがヒトマクロファージ分化時に炎症性マクロファージ誘導時に分化には影響せずに炎症性サイトカイン産生を抑制した。プロポフォルと GABA<sub>A</sub> 受容体アゴニストが、同様の機序で炎症性サイトカイン産生を抑制した。プロポフォルの炎症性サイトカイン産生抑制効果の作用機序としてプロポフォルの本来の鎮静効果の作用起点である GABA<sub>A</sub> 受容体が関与している可能性がある」という結果に加え、GABA<sub>A</sub> 受容体が免疫系で重要な役割を果たしているという報告が近年されていることより、炎症反応における GABA<sub>A</sub> 受容体に着目して研究を行った。

### 2. 研究の目的

GABA<sub>A</sub> 受容体は、19 種類のサブタイプのうち 5 つから成り立つ 5 量体のイオンチャンネル型受容体である。5 つのサブタイプの組み合わせによりその性質が異なることが知られている。サブタイプには色々な特性があり、その中には抗炎症効果、炎症を抑制する効果が認められているサブタイプが存在する。その 19 種類のサブタイプの内、多く発現されている  $\alpha$ 1-6、 $\beta$ 1-3、 $\gamma$ 1-3、 $\delta$  の 13 種類のサブタイプの遺伝子発現を解析した。

### 3. 研究の方法

ヒト急性単球性白血病細胞株(THP-1)を使用して実験を行った。THP-1 を Phorbol 12-myristate 13-acetate(PMA)刺激し マクロファージへ分化させ、このマクロファージを用いて M1 分化させた。M1 分化時にプロポフォルを添加し培養した。~ の各細胞の GABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプの mRNA 発現を RT-PCR 法で解析した。マクロファージ分化、M1 分化、M1 分化時のプロポフォルによる GABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプへの効果・影響を遺伝子発現変化で検討した。

### 4. 研究成果

THP-1 には、GABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプ  $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2、 $\alpha$ 4、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\gamma$ 1、 $\gamma$ 2、 $\delta$  の遺伝子発現を認めた。

では GABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプの  $\alpha$ 1、 $\alpha$ 4、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\gamma$ 1、 $\gamma$ 2 の mRNA が有意に増加した。では  $\alpha$ 1、 $\alpha$ 4、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\gamma$ 2 の mRNA 発現は有意に抑制された(図 1)。では  $\alpha$ 1、 $\alpha$ 4、 $\beta$ 2 の mRNA 発現が増加傾向であった(図 2)。

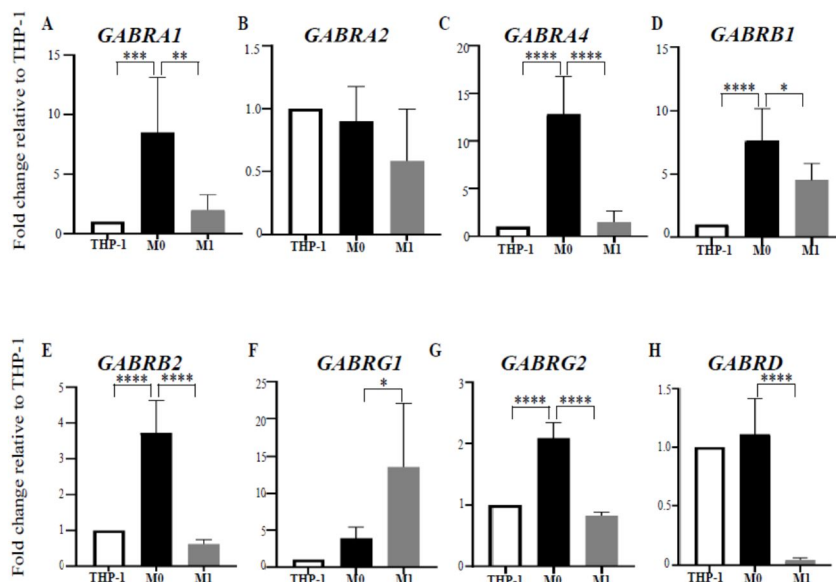


図 1: THP-1 がマクロファージ分化をすると、GABA<sub>A</sub> 受容体サブタイプの  $\alpha$ 1、 $\alpha$ 4、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\gamma$ 1、 $\gamma$ 2 の mRNA が有意に増加した。M1 マクロファージ分化をすると、 $\alpha$ 1、 $\alpha$ 4、 $\beta$ 1、 $\beta$ 2、 $\gamma$ 2 の mRNA 発現は有意に抑制された。

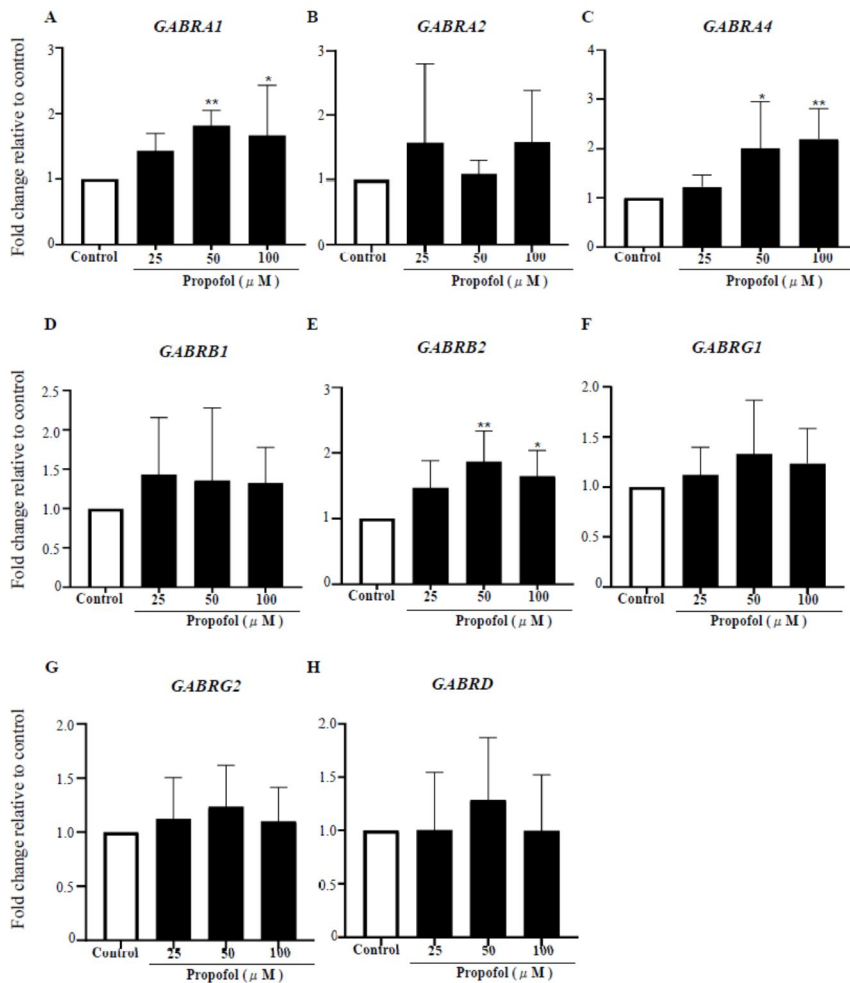


図 2 : THP-1 の M1 分化誘導時にプロポフォールを投与すると  $\alpha 1$ 、 $\alpha 4$ 、 $\beta 2$  の mRNA 発現が増加した。

THP-1 においてマクロファージ分化、M1 分化によって GABA<sub>A</sub> 受容体のサブタイプの遺伝子発現は有意に増減した。このことは GABA<sub>A</sub> 受容体のサブタイプが炎症応答に関わっていることを示唆している。

先行研究において  $\alpha 1$  は肺胞マクロファージ、単球に存在し免疫抑制に関与している。 $\alpha 4$  は腸管の炎症抑制効果及び、LPS による肺損傷、肺の線維化を抑制したと示唆されている。炎症抑制効果に関与している  $\alpha 1$ 、 $\alpha 4$  の発現増加はプロポフォールの持つ炎症性サイトカイン抑制効果に繋がる可能性が示唆された。我々の先行研究の結果と合わせると、プロポフォールは GABA<sub>A</sub> 受容体のサブタイプの発現を変化させることで炎症抑制を引き起こしている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kusano Yukari, Kawagoe Izumi, Yamaguchi Ai, Kishii Jun, Morita Yuki, Fukuda Masataka, Kochiyama Tsukasa, Hayashida Masakazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Postoperative analgesia following robot-assisted thoracic surgery for mediastinal disease: retrospective comparative study of general anesthesia alone, combined with epidural analgesia, and with ultrasound-guided thoracic paraspinal block	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 206 ~ 206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/atm-22-4258	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawagoe Izumi, Hayashida Masakazu, Satoh Daizoh, Kudoh Osamu, Fukuda Masataka, Kochiyama Tsukasa, Kishii Jun, Mitaka Chieko	4. 巻 35
2. 論文標題 Unique strategy using a standard double lumen tube during one lung ventilation for successful intraoperative airway management in patients with a giant bulla on the ventilated side: case series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 761 ~ 766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-021-02991-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamaguchi Ai, Kawagoe Izumi, Inoue Shigeaki, Kochiyama Tsukasa, Fukuda Masataka, Saito Masafumi, Hayashida Masakazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Propofol decreases CD8+ T cells and sevoflurane increases regulatory T cells after lung cancer resection: a randomized controlled trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thoracic Disease	6. 最初と最後の頁 5430 ~ 5438
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21037/jtd-21-878	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takazawa Tomonori, Sugiyama Yuki, Amano Yasuhiro, Hara Tetsuhito, Kanemaru Eiki, Kato Takao, Kawano Takashi, Kochiyama Tsukasa, Tsuji Tatsuya, Saito Shigeru	4. 巻 2021
2. 論文標題 Impact of the First Wave of COVID-19 on the Number of General Anesthesia Cases in 34 Tertiary Hospitals in Japan: A Multicenter Retrospective Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anesthesiology Research and Practice	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2021/8144794	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Izumi Kawagoe, Masakazu Hayashida, Daizoh Satoh, Tsukasa Kochiyama, Masataka Fukuda, Jun Kishii	4. 巻 10
2. 論文標題 Postoperative analgesia in patients undergoing robot-assisted thoracic surgery: a comparison between thoracic epidural analgesia and intercostal nerve block combined with intravenous patient-controlled analgesia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of palliative medicine	6. 最初と最後の頁 1985-1993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/apm-20-1607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masataka Fukuda, Izumi Kawagoe, Tsukasa Kochiyama, Nozomi Ando, Osamu Kudoh, Daizoh Satoh, Masakazu Hayashida	4. 巻 7
2. 論文標題 Well leg compartment syndrome following robot-assisted radical cystectomy in the lithotomy position: a case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JA clinical reports	6. 最初と最後の頁 13-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-021-00414-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 後藤 良太, 河内山 宰, 河内 順, 掛水 真帆, 川越 いづみ, 林田 眞和
2. 発表標題 肺動脈カテーテル挿入中に心室細動を発症したStanford A型急性大動脈解離手術症例
3. 学会等名 第26回心臓血管麻酔学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河内山 宰
2. 発表標題 ヒトマクロファージにおけるマクロファージ分化及びプロポフォール投与によるGABA <sub>A</sub> 受容体サブタイプ発現への影響
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会
4. 発表年 2020年

〔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
---------	---------