

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09237

研究課題名(和文)術後認知機能障害におけるRhoキナーゼ阻害薬の予防効果と作用機序の探求

研究課題名(英文)The efficacy and potential mechanisms of rho-kinase inhibitor in postoperative cognitive dysfunction

研究代表者

木村 哲 (Kimura, Tetsu)

秋田大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00312702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Rhoキナーゼ阻害薬ファスジルが、全身麻酔下手術後の認知機能障害に及ぼす脳保護効果と、脳内炎症や血液-脳関門に及ぼす影響を、雄性老齢ラットを用いて検討した。生後18か月の老齢ラットに吸入麻酔薬セボフルランを2時間吸入させ、その間に開腹肝部分結紮術を行った。モリス水迷路試験とFear Conditioning testを手術前及び手術後に行った。術後7日目に脳を灌流し、脳浮腫を評価するためにwet/dry比を測定した。血液-脳関門の評価のために、エバンスブルーの漏出量を測定した。現在収集したデータの解析中であり、研究成果を示すには今後さらに数か月を要する見込みである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後認知機能障害は手術・麻酔を契機として発症する高次脳機能障害であり、入院期間延長、医療費増大、死亡率増加を招く。高齢者人口の増大に伴う手術件数の増加により、今後増加していくことが懸念される。その発症には神経炎症による血液-脳関門の破綻が関与すると推察されている。Rhoキナーゼ阻害薬であるファスジルは、神経炎症抑制効果により虚血性脳脊髄傷害やアルツハイマー病などの予防、治療薬として有用である可能性が示唆されている。ファスジルは本邦ですでに臨床使用されている薬剤であり、術後高次脳機能障害抑制効果が明らかになれば速やかな臨床応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether fasudil, a Rho-kinase inhibitor, could inhibit postoperative cognitive dysfunction after surgery under general anesthesia in male-aged rats. We also investigated its effects on brain inflammation and functional changes in the blood-brain barrier to clarify some of the mechanisms of its brain-protective effects. Eighteen months old rats were given sevoflurane for 2 hours and underwent partial hepatic ligation. The Morris water maze and Fear Conditioning tests were performed as behavioral tests before and after surgery. The brain was perfused on the seventh postoperative day to evaluate the wet/dry ratio and the Evans blue leakage. The collected data are being analyzed, and it is expected to take several months to show the study's results.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後高次脳機能障害 神経炎症 血液-脳関門 Rhoキナーゼ阻害薬

1. 研究開始当初の背景

術後認知機能障害 (Postoperative Cognitive Dysfunction : POCD) は、手術・麻酔を契機として発症する高次脳機能障害であり、医療費増大、生活の質低下、就労困難、さらに死亡率増加にも関連する。POCD の発症機序として神経炎症の関与が示唆されている。神経炎症は血管内皮細胞を傷害して血液 - 脳関門 (Blood Brain Barrier、BBB) を破綻させ、炎症性細胞の脳内浸潤を招き POCD を惹起すると推測される。一方、Rho キナーゼ (ROCK) の過度の活性化は虚血性脳傷害に関与するが、ROCK 阻害薬ファスジルは、血管内皮細胞障害とそれに伴う炎症性細胞の血管外遊走抑制、BBB 損傷抑制などを介して神経保護効果を発揮することが示唆されている。

POCD は、今後急激に増加することが懸念され、我が国において早急に解決すべき重要な課題であるが、未だ現実的で有効な予防方法は確立されていない。ファスジルは神経炎症による BBB 破綻を抑制することで POCD 発症を予防することが期待されるが、ファスジルの POCD 予防効果はまだ検討されておらず、これが本研究課題の核心をなす学術的「問い」、すなわち解決すべき問題点である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ファスジルが全身麻酔下手術後の POCD 発現を抑制するか否かを検討し、さらにそのメカニズムの一端を解明することである。そのために、老齢ラットを用いて次のことを明らかにしていく。

ファスジルにより全身麻酔・手術後の POCD の発現頻度、程度がどう変化するか。

ファスジルにより、脳内炎症や BBB 破綻がどう変化するか。

3. 研究の方法

雄性老齢 Wistar ラットを用いた。全身麻酔・手術前日にモリス水迷路試験及び Fear Conditioning Test を行った。2%セボフルランを 2 時間吸入させ、その間に開腹肝部分切除術を施行した。7 日後、脳を灌流し、脳浮腫の評価のため Wet/Dry 比を求めた。さらにファスジルが BBB 破綻に及ぼす影響を調べるために脳灌流前にエバンスブルーを投与し、エバンスブルー漏出量を求めた。

4．研究成果

適度な侵襲となる手術術式を決定するための予備実験に時間を要したため、ようやくデータの収集が終了したところであり、データ解析にもう少し時間が必要である。

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

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