

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17841

研究課題名（和文）難消化性オリゴ糖を用いた術後せん妄の新規予防戦略-腸内細菌叢の安定化を意識して

研究課題名（英文）A novel strategy for preventing postoperative delirium using indigestible oligosaccharides

研究代表者

西原 教晃（Nishihara, Noriaki）

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70836436

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：術後せん妄は、手術侵襲に起因する脳内の炎症（神経炎症）が主病態であると認識されており、神経炎症の制御が術後せん妄の予防に寄与すると考えられている。われわれは神経炎症の制御を目的に、難消化性オリゴ糖（ラフィノース）投与による腸内細菌叢へのアプローチと、それによる術後せん妄の改善、予防を試みた。結果、高齢マウスにおいて、脳内の炎症性サイトカインに差は認められなかったが、ラフィノース投与群において血中ストレスホルモンの低下、セロトニンの上昇、腸内細菌叢の多様性の向上、せん妄様行動の改善を認めた。神経炎症の制御とは異なるセロトニンを介した機序により、術後せん妄を改善する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで難消化性オリゴ糖による腸内細菌叢へのアプローチにより、術後せん妄を改善できたという報告はあったものの、私たちが日常的に入手でき、摂取可能なラフィノースを用いた研究は存在しなかった。今回、そのラフィノースの投与により術後せん妄を行動学的に改善できる可能性が示唆されたことは新規性が高いだけでなく、現実的な術後せん妄予防策の提示に繋がると考えている。また、術後せん妄は神経炎症単一の機序ではなく、腸内細菌叢を介したセロトニン経路によっても制御される可能性が示唆されたことは興味深い結果となった。

研究成果の概要（英文）：Postoperative delirium is recognized to be mainly caused by inflammation in the brain due to surgical invasion (neuroinflammation), and control of neuroinflammation is thought to contribute to prevention of postoperative delirium. We have attempted to control neuroinflammation by administering a non-digestible oligosaccharide (raffinose) to the intestinal microbiota and to improve and prevent postoperative delirium by administering raffinose. The results showed that in aged mice, there was no difference in inflammatory cytokines in the brain, but in the raffinose-treated group, there was a decrease in blood stress hormone, an increase in serotonin, an increase in diversity of the intestinal microflora, and an improvement in delirium-like behavior. The results suggest that serotonin-mediated mechanisms, which are different from the regulation of neuroinflammation, may ameliorate postoperative delirium.

研究分野：麻酔科

キーワード：術後せん妄 腸内細菌叢 難消化性オリゴ糖 セロトニン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

術後せん妄 (Postoperative Delirium ; POD) は術後の意識・認知機能の急性変化である。POD は患者の生命予後を悪化させ、在院日数を延長するだけでなく、医療経済を逼迫することも問題となっている。これまでその病態は明らかではなかったが、近年、せん妄は急性脳機能不全の一症状に位置づけられ、中枢神経での炎症が主病態の一つであることが認識されつつある。つまり、手術侵襲が IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカインを誘導し、血液脳関門を脆弱化することで、脳内に炎症が波及する。その結果、脳内のミクログリアの活性化や、末梢の免疫系を介して神経炎症を惹起することでせん妄を引き起こすとされている。そのため、神経炎症の制御が重要な課題となるが、腸内細菌叢が腸管免疫のみならず、末梢の免疫系にも深く関与し、中枢神経系にも影響を与えるということが分かってきた。腸内細菌叢の構成の変化 (dysbiosis) が、腸管免疫に変化をきたし、これに続いて末梢の免疫系、とくに細胞性免疫を介したサイトカイン放出によって神経炎症を惹起する。ここ数年で、dysbiosis がパーキンソン病、自閉症、多発硬化症といった神経疾患に関連するといった報告が増えており、腸内細菌叢と中枢神経系における神経炎症には相互作用がある、ということが本研究開始当初の学術的背景である。

2. 研究の目的

腸内細菌叢が展開する腸管は人体最大の免疫器官であり、潜在的な炎症制御機構を有する。POD と非 POD では腸内細菌叢の構成に違いがある、という報告はあるものの、手術侵襲や麻酔薬による影響は明らかにはなっていない。よって本研究では、麻酔と手術侵襲が加わる周術期において、腸内細菌叢がどのような変化をきたすことで POD を発症するかを明らかにし、腸内細菌叢をターゲットにした予防策を確立することを最大の目的とする。

腸内細菌叢がもつ抗炎症効果は、短鎖脂肪酸が担うところが大きい。短鎖脂肪酸は腸内細菌叢による生理的代謝産物であり、制御性 T 細胞 (Treg) を介して炎症を制御する。短鎖脂肪酸産生を増加させる目的でのガラクトオリゴ糖摂取は、マウス海馬でのサイトカイン産生を低下させ、神経炎症を抑えることが明らかになっているものの、報告されているガラクトオリゴ糖は市販製品よりも純度が極めて高く、日常生活の中で摂取し予防につなげることは非現実的である。そこでわれわれは、国内で高純度精製され、一般的に流通している難消化性オリゴ糖のラフィノースに着目した。現実的に摂取可能な難消化性オリゴ糖を摂取することで、脳腸相関を介した POD の現実的な予防戦略の確立が本研究の目的である。

3. 研究の方法

26 週齢の老化促進モデルマウスを使用し、コントロール群 (N 群)、手術群 (O 群)、ラフィノース摂取後に手術を行った群 (R 群) の 3 群を設定した。N 群と O 群には水を、R 群には 5% ラフィノース水をそれぞれ 4 週間摂取させた後に腹部手術を施行した。手術は剣状突起下から膀胱直上まで皮膚と腹膜を切開し、腸管や肝臓の手動的受動を行った。手術 6 時間後に術後せん妄の多角的な評価と腸内細菌叢の解析を行った。せん妄評価には食物探索テスト・オープンフィールドテスト・Y 迷路テストを行動バッテリーとして設定し、行動学的解析を行った。腸内細菌叢の評価は、糞便献体を次世代シーケンサーによるメタゲノム解析を用いた。また、海馬内の炎症性サイトカインを qRT-PCR で、血清中の炎症性サイトカインやストレスホルモン、セロトニンを ELISA で行い、分子学的な解析も併せて施行した。

4. 研究成果

ラフィノース投与によって、海馬内の炎症性サイトカインおよび BDNF に有意差はなかったが、血清中の IL-6、コルチコステロンは有意に低下した (Fig.1: いずれも $p=0.02$)。また、手術群で血清中セロトニン濃度は有意に低下したが (Fig.1: $p=0.04$)、ラフィノース投与群では正常だった。行動学的解析では、ラフィノース投与群で、食物探索試験における探索時間が有意に減少し、Y 迷路試験における triplet alternation がラフィノース非投与の O 群と比較し有意に改善した (Fig.2: $p<0.05$)。腸内細菌叢のメタゲノム解析では、ラフィノース投与群で手術群に比べ多様性が改善し (Fig.3: $p=0.04$)、セロトニン産生菌の増加があった。

ラフィノース投与によって腸内細菌叢の多様性が増加し ($P<0.05$)、それに伴ってセロトニン産生が亢進した。一般的に、術後せん妄は神経炎症の結果の状態とされているが、本結果より超急性期において、ラフィノース投与が神経炎症とは別の機序にも作用し、術後せん妄を改善する可能性が示唆された。

Figure 1 : 血清中におけるIL-6、コルチコステロン、セロトニン濃度の比較

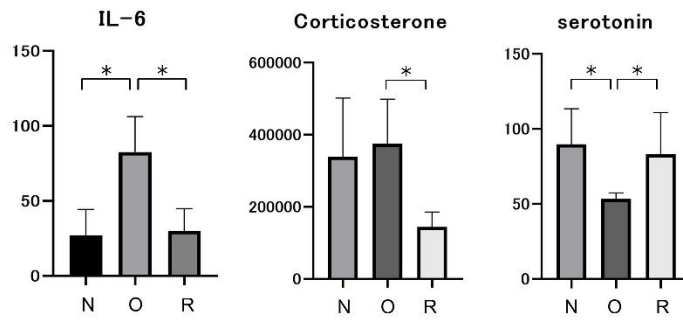


Figure 2 : 行動学的解析によるせん妄行動の評価

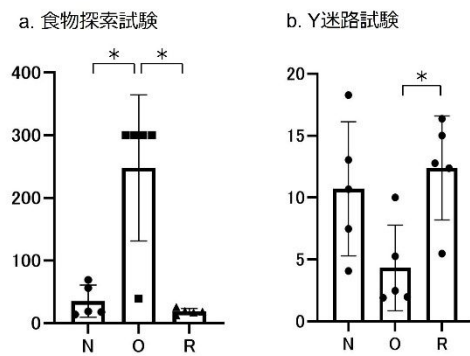
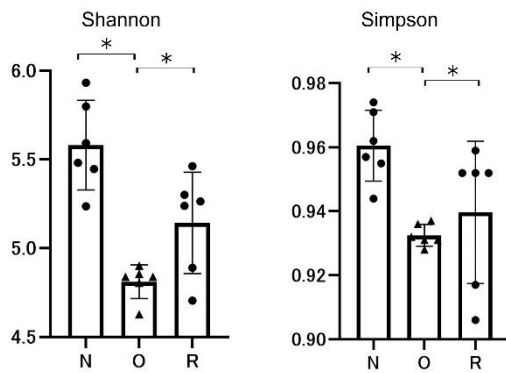


Figure 3 : 腸内細菌叢におけるα多様性の比較



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