

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591713

研究課題名（和文）重症感染症に伴う中枢神経障害の発生機序解明と治療戦略開発

研究課題名（英文）Elucidation of the occurrence and development of the treatment for the failure to central nerve system accompanied by severe infection

研究代表者

平手 博之（HIROYUKI HIRATE）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：20363939

研究成果の概要（和文）：重症感染症にしばしば伴う意識障害をはじめとした中枢神経障害の発生機序解明と有効治療の足がかりを得る目的で、マウスの感染症モデルを使用し研究を行った。中枢神経障害時に伴う事のある脳浮腫に目を付け、感染症時に脳の水分の恒常性に重要な役割を果たしていると考えられる水チャネル aquaporin 4 と中枢神経障害の関連性を検討したが、有効な手がかりはまだ得られていない

研究成果の概要（英文）：It is still difficult to know the relationship between occurrence of the failure to the central nerve system, and brain edema where the water channel aquaporin 4 is believed to play an important role, which is accompanied by severe infection. The study for this subject is still in progress.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：麻酔学

1. 研究開始当初の背景

重症感染症は様々な全身の臓器機能不全をもたらすことがあるが、そのうち中枢神経障害は、不可逆的な神経機能障害を残すこともある。その場合、患者の社会活動面や、医療経済の観点からみても損失も大きい。特に高次脳機能障害に関しては重症敗血症患者の23%に合併するとの報告があり (Sprung CL et al.: Crit Care Med, 1990) その制御は重要である。

当教室では、以前から脳浮腫に重要な役割を果たしている水チャネルアクアポリン4 (AQP4) に関し研究を続けてきたが (Arima H et al.: J Biol Chem, 2003、Ito H et al.: J Neurochem, 2006)、その中でAQPが高次脳機能障害に関与する可能性を示唆するデータを得ている。

一方、臨床において、重症感染症で全身状態が悪化し中枢神経機能異常がみられるとき、しばしば脳浮腫を伴っている。以上より、今回、重症感染症時に合併する中枢神経障害とAQP4の発現、機能に何らかの関連性があるのではないかと、また、その検討が、治療法開発の足掛かりになるのではないかとという着想に至った。

2. 研究の目的

重症感染症時に臨床上しばしば合併する中枢神経障害の病態解明と治療手段開発が最終的な目標である。そのためにはまず動物実験において、重症感染症時の中枢神経障害の病態解明が必須である。

重症感染症時の中枢神経機能障害の原因として、脳の水分代謝異常を一つの機序として疑っており、脳浮腫に重要な役割を果たすAQP4が関与している可能性があるため、動物実験モデルにて、重症感染症発症時の脳でのAQP4の発現変化と、高次脳機能の変化を関連付け、AQP4の発現調節をターゲットにした治療への足がかりをつかむことを目指す。

3. 研究の方法

重症感染症モデルには盲腸結紮穿孔刺腹膜炎マウスモデル (cecal ligation and perforation; CLPモデル) を使用する。CLPモデルを作成し、血液サンプルを採取し、血清の炎症性サイトカインを測定し、重症感染に伴う全身性の炎症反応が起こっていることを調べ、モデルとしての妥当性を確認する。そのうえで重症感染症発症時のマ

ウス脳のサンプルを摘出し、AQP4の発現の変化をウエスタンプロット法で確認する。

また同モデルの別のマウスを、中枢神経障害の評価のため用い、活動性、水迷路、恐怖条件付け、運動調節能によって高次脳機能を評価する。AQP4の発現のパターンと、高次脳機能の変化を観察し、AQP4の重症感染症に伴う中枢神経障害への関連を評価する。

さらにAQP4自身やAQP4の機能に重要な役割を果たすタンパクの遺伝子欠損モデルを使用したり、薬物療法によってAQP4の発現を調節した上で同様に実験を行い、AQP4の役割を解明する。

4. 研究成果

CLPモデルでの脳のウエスタンプロットにて、AQP4発現は低下する傾向が認められたが、統計学的に有意な変化はまだ得られてはいない。

同様に、中枢神経障害の程度も一定の傾向が得られていない。現在、炎症性サイトカインの推移をもとに、高次脳機能検査、脳の検体採取の時間条件を検討しているところである。引き続き、条件設定を変更して評価を

継続していく必要があると考える。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2件)

①Asai H, Kakita H, Aoyama M, Nagaya Y, Saitoh S, Asai K: Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced aquaporin-4 expression in cultured astrocyte. Cell Mol Neurobiol. 査読有, 2013; 33(3): 393-400.
doi: 10.1007/s10571-013-9905-z.

②祖父江和哉、高柳猛彦、平手博之、他：水チャネル<アクアポリン>の中枢神経における多様な機能と関連疾患，日本歯科麻酔学会雑誌 査読有, 2010, 38 (2) , 145-150
<http://ci.nii.ac.jp/naid/10026404857>

[学会発表] (計 0件)

[図書] (計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平手 博之 (HIRATE HIROYUKI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：20363939

(2) 研究分担者

杉浦 健之 (SUGIURA TAKESHI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：20295611

浅井 清文 (ASAI KIYOFUMI)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70212462

祖父江 和哉 (SOBUE KAZUYA)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90264738