

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：37104

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659751

研究課題名(和文) 周術期脳虚血障害に対する薬剤誘発及び局所冷却を用いた長期低体温療法の国際共同研究

研究課題名(英文) International study for therapeutic hypothermia by drug induced/focal brain cooling against peri-operative stroke

研究代表者

阿部 恭子 (Kyoko, Abe)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50569522

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：蘇生後脳症に対する治療を目的とする選択的脳冷却法の臨床試験が試みられているが、種々の副作用も報告されている。一方、薬剤誘発性低体温は、冷却装置のない施設でも脳障害の発生後直ちに導入可能である事から興味深い。我々は、本助成期間内にTRPV1アゴニストを用いた薬剤誘発性低体温とペルチェ型熱電素子を用いた冷却デバイスの温度制御動態を解析した。また、ラット用非開頭型局所冷却デバイスを用いた脳温制御の可否と永久脳虚血モデル及び一過性脳虚血モデルにおける保護作用の有無について検討した所、良好な脳温制御と脳保護効果が得られる事を確認した。

研究成果の概要(英文)：Therapeutic hypothermia after cerebral ischemic insult is one of the most potent neuroprotective strategies, even with some complications. An ideal approach for hypothermia induction is the usage of pharmacological compounds. We investigated the transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1), as a potential target for drug-induced hypothermia. We identified that TRPV1 agonist leads to a significant decrease in brain and body temperature. Both temperatures remained within the optimal range for therapeutic hypothermia for 2h. In the second part of our study we examined an approach for focal brain cooling using a Peltier device. The device was able to reduce intracranial temperature and was maintained constant for 2h without altering body temperature. To analyze its neuroprotective effect, we used the permanent and transient focal cerebral ischemia and examined the infarction volume after short and long period of focal brain cooling, showing protective effects in both models.

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：脳保護 薬剤導入性低体温 局所脳冷却 国際共同研究

1. 研究開始当初の背景

薬剤による直接的な脳保護に活路が見いだせない中、脳低温療法は様々な病態における切り札として臨床応用されている。脳温の低下は、エネルギー消費の抑制、細胞傷害性毒素や炎症性傷害の軽減など、極めて広い傷害カスケードに作用するとされている。受傷後に脳を冷却する場合には、細胞傷害や apoptosis の抑制も期待されるが、ダメージを受けた脳では、酸素の受け渡し障害や血流の不適切な分配なども問題となるため、安全冷却域は非常に狭くなり、その効果も予防的低体温に比較して非常に弱い。一方で、代謝の抑制は炭酸ガスの産生を減少させ、脳血流の低下を招くため、副産物として強力な脳圧抑制効果をもたらす。これまでの臨床研究では、成人の心停止蘇生後脳症や新生児の低酸素性虚血性脳症に対しては良好な結果を示しているが、頭部外傷後の脳低温療法や破裂性脳動脈瘤のクリッピング手術における術中脳低温療法では否定的な結果が報告されるなど適応を考慮する必要があり、また脳梗塞に対する大規模臨床研究にいたっては未だに行われていない。

我々は、ペルチェ型熱電素子を用いた冷却装置と脳波電極、レーザー血流計プローブをハイブリッドさせた非開頭型ラット用冷却デバイスを開発中である。本研究課題は、虚血性脳障害に対する低体温を用いた脳保護法に関する研究を積極的に行っている連携研究機関の Division. Molecular Neurology, Department of Neurology, University Hospital Erlangen (独) から、このデバイスを使用した国際共同研究の申し込みを受け、本助成を用い施行した。

2. 研究の目的

蘇生後脳症に対する治療を目的とした脳低温を誘発する方法として、選択的脳冷却法の臨床試験が試みられており、その手段としてはヘルメット型と鼻咽腔冷却型とがあげられる。一方、薬剤誘発性低体温は、冷却装置のない施設でも脳障害の発生後直ちに導入可能である事からも興味深い。我々は選択的脳冷却法を長期間にわたり適応する基礎データを構築するために、ペルチェ型熱電素子を用いた冷却装置と脳波電極、レーザー血流計プローブをハイブリッドさせた非開頭型ラット用冷却デバイスのプロトタイプを開発中である。本研究は我々が開発中のこのデバイスを用い、虚血性脳障害に対する薬剤誘発性低体温の有用性を模索する包括的国際共同研究開発の一端を担う事を目的としている。当初計画されていた具体的な研究項目は以下の通り

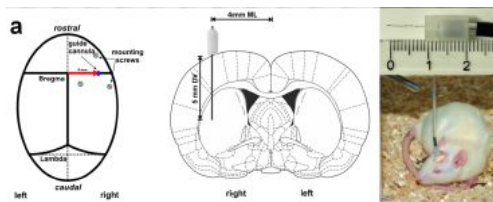
- (1)ラット用非開頭型局所冷却デバイスを用いた脳温制御の可否と脳虚血モデルにおける保護作用の確認
- (2)薬剤誘発性低体温による脳温制御の可否と脳虚血モデルにおける脳保護作用の有無

(3)脳虚血再灌流障害における炎症制御、免疫反応における2種の低体温法の比較検討

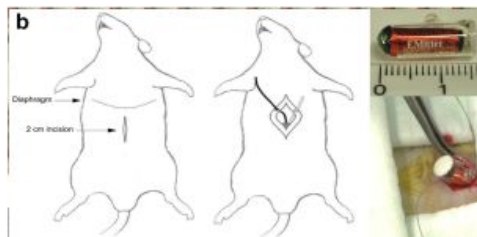
3. 研究の方法

使用動物:Wistar ラット (280-350g)
 麻酔法:セボフルラン麻酔
 脳虚血法:一過性 MCAO (90分間) / 永久的部分脳虚血 Rose Bengal / green LED light (30分間)
 脳温及び体温: 脳皮質下および直腸温計測
 薬剤誘発性低体温: TRPV1 アゴニスト n-Oleoyldopamine (30 mg/kg)
 非開頭型ラット用冷却デバイス: フリーミング下 Peltier デバイス 15°C.
 脳梗塞体積評価: 冠状断組織 (Nissl 染色 / histomorphometric 分析) .

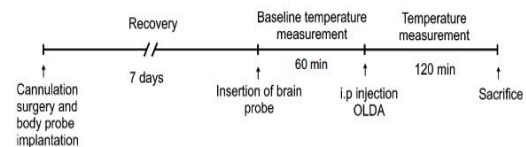
作製した脳内温度測定システム



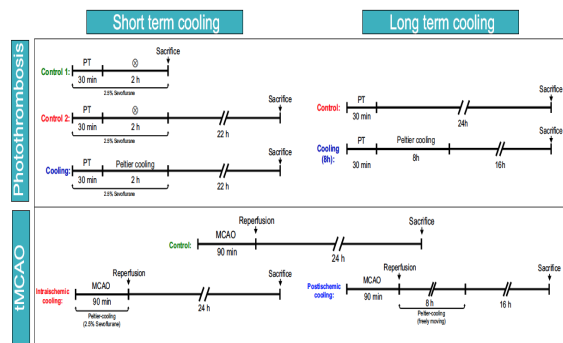
作製した腹腔内温度測定システム



薬剤誘導低体温プロトコール



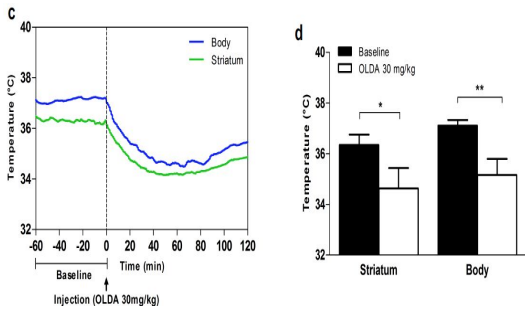
局所脳冷却法 vs 脳虚血モデル



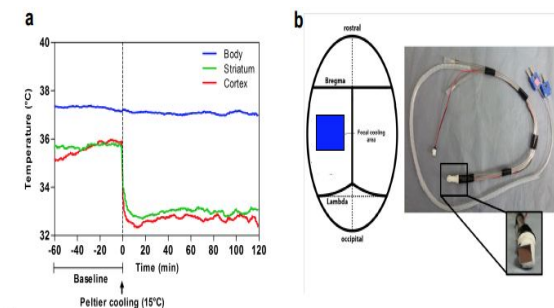
4. 研究成果

薬剤誘導低体温

TRPV1 アゴニスト投与後、脳温、体温ともに低下した。

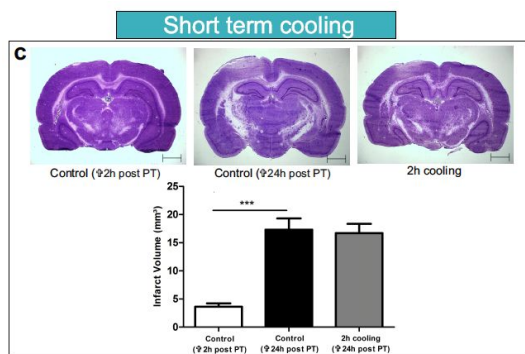


局所脳冷却法による脳低温制御
 ラット用非開頭型局所冷却デバイスは任意
 脳温をフリームービング下に制御可能であ
 った。



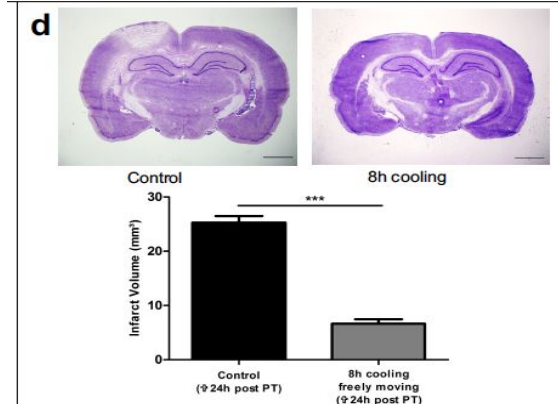
局所脳冷却法による脳保護効果

1) 永久脳虚血モデル

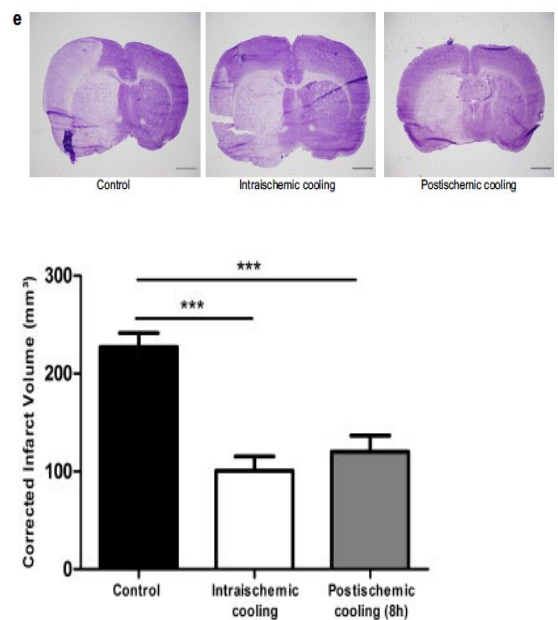


虚血作製後 24 時間で障害は増大するが、2
 時間局所脳冷却 (Short term cooling) では
 保護作用は認められないが、冷却時間をフリ
 ームービング下に 8 時間 (Short term
 cooling) まで延長すると、顕著な保護効果
 が認められた。

Long term cooling



2) 一過性脳虚血モデル



虚血再灌流後フリームービング下 8 時間
 (Short term cooling) 局所脳冷却は、虚血
 中脳冷却と同程度の強力な保護作用が認め
 られた。

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 2 件)

(1) Two approaches for therapeutic hypothermia induction after ischemic brain injury: TRPV1-agonist-induced pharmacologic hypothermia and Peltier-device-induced focal brain cooling.

María Mercedes Tejada Bonilla, Hideki Harada, Kazuo Ushijima, Stefan Schwab, Rainer Kollmar, and Miyuki Tauchi
 43rd Annual meeting Neuroscience 2013 (San Diego, United States)

(2) The role of TRPV1 receptor against Acute ischemic Stroke with pharmacologically induced cerebral ischemia in

rats.

María Mercedes Tejada Bonilla, Hideki Harada, Kazuo Ushijima, Stefan Schwab, Rainer Kollmar, and Miyuki Tauchi

日本麻醉科学会第60回学術集会（札幌、日本）

2013年5月13日～15日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部恭子 (ABE KYOKO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：50569522

(2) 研究分担者

原田秀樹 (HARADA HIDEKI)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：30198923