

令和元年6月10日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11750

研究課題名(和文) 中枢神経系に対するデクスメトミジンの抗炎症・保護作用について

研究課題名(英文) Antiinflammatory and protective effect of dexmedetomidine in central nervous system

研究代表者

前田 茂 (MAEDA, Shigeru)

岡山大学・大学病院・准教授

研究者番号：50253000

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウスに対して、頸動脈の結紮による短時間の脳虚血は少量のLPSによる脳の炎症反応を増強し、特に海馬においては炎症反応の増加が著明であった。また海馬の歯状回でTUNEL染色が陽性であり、アポトーシスが惹起されていた。そしてこれらの反応はデクスメトミジンにより抑制された。また培養細胞を用いて低酸素低グルコース環境で培養すると炎症反応が増強され、それはデクスメトミジンによって抑制された。本研究の動物および細胞のモデルは周術期中枢神経系を模していることから、デクスメトミジンは周術期中枢神経系の炎症と、術後のせん妄をコントロールする可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後の認知機能の低下は、高齢者が進む本邦において、解決すべき大きな問題である。本研究ではマウスを使って、軽微な全身の炎症と一時的な脳虚血を組み合わせることによって、周術期脳虚血モデルを確立した。そのモデルでは脳の炎症反応と、海馬におけるアポトーシスの発現を認めた。そしてデクスメトミジンによって、脳の炎症反応とアポトーシスを軽減することができた。また、培養細胞を用いて、低酸素と低グルコースを組み合わせた環境でグリア細胞を培養したところ、炎症反応が増強され、それはデクスメトミジンの添加により抑制された。つまりデクスメトミジンは周術期の脳の炎症とアポトーシスを軽減する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A short period ligation of carotid artery enhanced an inflammatory reaction in the CNS caused by low dose of LPS in mouse, and this reaction was significant in the hippocampus. Also, in the dentate gyrus of the hippocampus, positive signal of TUNEL staining was observed. Those changes were suppressed by dexmedetomidine. In cultured cell, originated from rat astroglia, using medium of deprivation of oxygen and glucose, inflammatory reaction to low dose LPS was exaggerated. And this increase was suppressed by dexmedetomidine. Since these models of animal and cultured cell imitate the brains during operation under general anesthesia, it is suggested that dexmedetomidine suppresses inflammatory reaction in the CNS, induced by the operations under general anesthesia. Besides, since the inflammation of the CNS is related with post operative cognitive impairment (POCI), dexmedetomidine is likely to contribute to prevention of POCI.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：周術期 脳虚血 デクスメトミジン LPS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦では急速な高齢化が進んでおり、麻酔薬および麻酔関連機器の発展に伴って、高齢者に対する全身麻酔下手術の適応が拡大している。高齢者では術後せん妄のリスクが高いため、それをコントロールすることは今日の周術期管理において大きな意義がある。デクスメドミジン(dexmedetomidine: 以下 Dex)は 2 アドレナリン受容体アゴニストという独特の作用機序によって、集中治療での鎮静や静脈麻酔に際して、呼吸抑制のない鎮静という特徴的な作用を示す。その一方で Dex は高齢者において術後せん妄の発症を抑制することが報告されている。

術後せん妄には、高齢であることの他に、炎症性サイトカインと術中の脳循環の変動が関わりと考えられており、Dex は、周術期に炎症性サイトカインの反応を抑制するとともに、われわれの研究によって局所投与においても抗炎症作用を有することが明らかとなっている。その上で Dex は鎮静薬として中枢神経に到達することから、脳に対しても抗炎症作用を示す可能性が高いと考えられる。高齢者の全身麻酔下手術では、循環動態が変動することによって、虚血再灌流ストレスとそれに続く酸化ストレス惹起され、術後せん妄がもたらされると考えられる。Dex は心、腎において、虚血再灌流ストレスに対して保護作用を有することが報告されており、脳に対しても同様に保護作用を示すことが考えられる。以上のことから、Dex は脳において炎症と虚血再灌流に対する保護作用を示し、その結果術後せん妄をコントロールするという可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、周術期脳虚血による脳の炎症と虚血再灌流に対する、デクスメドミジンの抗炎症・保護作用について、モデル動物と培養細胞を用いて明らかにすることである。

3. 研究の方法

1) 動物実験

ICR マウスを各群 5-7 匹となるように分け、それぞれの群をコントロール群、LPS 群、CAO 群、CAO+LPS 群、Dex 群とした。LPS 群には 100 μ g/kg の LPS を腹腔内投与した。CAO 群では全身麻酔下に内頸動脈を露出した後、結紮を行って血流を遮断し、その 20 分後に結紮を解除して血流を再開させた。CAO+LPS 群では前述の LPS 投与と内頸動脈の一時的な結紮を同時に行った。Dex 群では CAO+LPS 群に加えて、浸透圧ポンプを用いてデクスメドミジンを緩徐に持続投与した。結紮解除から 6 時間後に PBS で心臓から灌流を行い、脳を取り出し、海馬、視床下部、大脳皮質、線条体に分けて保存した。保存した脳のサンプルを用いて、IL-6 および IL-1 β をリアルタイム PCR によって評価した。

ICR マウス 15 匹を 3 群に分け、それぞれをコントロール群、CAO+LPS 群、Dex 群として、上記と同様の処置を行い、処置から 7 日後に灌流し、脳を取り出した。脳はパラフィン包埋を経て薄切し、海馬を含む切片を TUNEL 染色した。

2) 培養細胞による実験

マウスアストログリア由来の培養細胞である C6 を用いて、細胞でのモデルとして低酸素低グルコース(oxygen and glucose deprivation: 以下 OGD と略す)での炎症反応に対する Dex の効果を調べた。炎症反応の指標として IL-6 mRNA をリアルタイム PCR で評価した。

4. 研究成果

1) 動物実験

マウス腹腔内へ 100 μ g/kg の LPS を投与しただけでは脳内に炎症性サイトカインの遺伝子レベルを上げることができなかった。また一過性の脳虚血だけでも同様に炎症性サイトカインの遺伝子レベルは変化がなかった。しかし、その両者を組み合わせると、脳の各部位で IL-6 および IL-1 β mRNA レベルが増加し、特に、海馬ではいずれのサイトカインのレベルも有意に上昇したため、これを周術期脳虚血モデルとして Dex の効果を調べた。その結果、海馬におけるいずれのサイトカインレベルの上昇も有意に抑制した。

海馬の歯状回においても、100 μ g/kg の LPS 投与と一過性の脳虚血を併用することによって TUNEL 陽性の神経細胞が増加したが、Dex を同時に投与することによって、それを抑制した。

2) 培養細胞による実験

マウスアストログリア由来の C6 に低濃度の LPS を作用させただけでは IL-6 mRNA のレベルに変化はなく、また OGD 環境に曝しただけでも同じように IL-6 mRNA レベルに変化を与えなかった。しかし、低濃度 LPS と OGD 曝露を併用すると動物実験の同じように IL-6 mRNA レベルが急激に上昇した。また、それに対して Dex は抑制的に作用した。

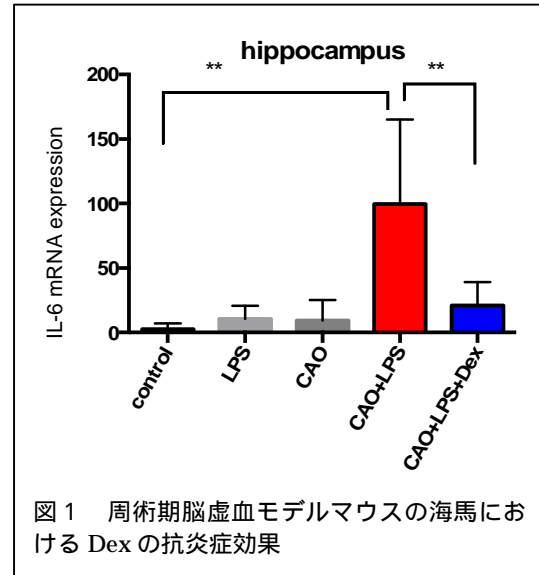


図1 周術期脳虚血モデルマウスの海馬における Dex の抗炎症効果

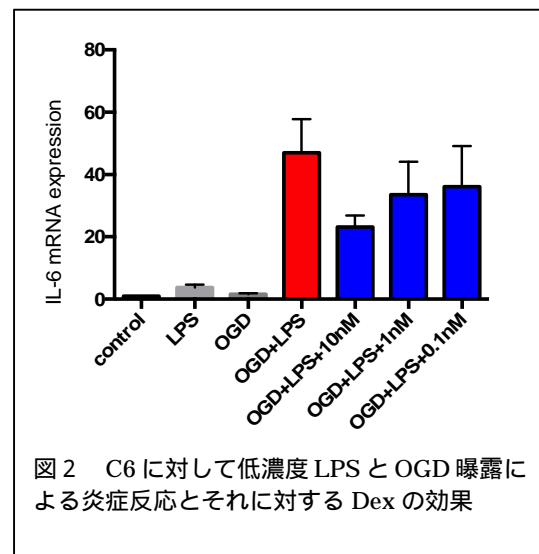


図2 C6 に対して低濃度 LPS と OGD 曝露による炎症反応とそれに対する Dex の効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

Maeda S, Andoh T, Onishi R, Tomoyasu Y, Higuchi H, Miyawaki T. Remifentanyl suppresses increase in interleukin-6 mRNA in the brain by inhibiting cyclic AMP synthesis. *J Anesth.* 2018 Oct;32(5):731-739. doi: 10.1007/s00540-018-2548-y. 査読有

〔学会発表〕(計2件)

Maeda S, Onishi R, Honda-Wakasugi Y, Yabuki-Kawase A, Higuchi H, Miyawaki T. Brain protection of dexmedetomidine in perioperative model. 15th International Federation of Dental Anesthesia Society. Oct 4-7, 2019, Nara, Japan.

Maeda S, Onishi R, Honda-Wakasugi Y, Yabuki-Kawase A, Higuchi H, Miyawaki T. Effects of dexmedetomidine on brain ischemia. Society for Neuroscience, Nov 11-15, 2017, Washington DC.

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：樋口 仁

ローマ字氏名：Hitoshi HIGUCHI

所属研究機関名：岡山大学

部局名：大学病院

職名：講師

研究者番号(8桁): 30423320

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。