

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25463135

研究課題名(和文)レミフェンタニルの抗炎症作用について

研究課題名(英文)anti-inflammatory effect of remifentanil

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの急性炎症モデルにおける中枢神経系のIL-6の増加に対して、レミフェンタニルはそれを有意に抑制した。アストロサイト由来培養細胞を用いて、同じようにLPSを作用させ、それに対するレミフェンタニルの影響を調べたところ、LPSによるIL-6 mRNAの反応はレミフェンタニルにより抑制された。さらに、レミフェンタニルの抗炎症作用がcAMPの抑制によるという仮説を検証したところ、cAMPによりIL-6の反応が増強し、さらにLPSによるcAMPの反応がレミフェンタニルにより抑制された。以上からレミフェンタニルはアストロサイトにおけるcAMPの抑制を介して中枢神経系の抗炎症作用を示すと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In a perioperative management, a control of inflammation is important. Especially, controlling the reaction is significant since the inflammatory reaction in CNS is deeply related with post-operative cognitive dysfunction. Remifentanil, an intravenous opioid used for general anesthesia, acts on mu-opioid receptor in the CNS although its anti-inflammatory effect in the CNS remains unclear. Therefore, in this study, the anti-inflammatory effect of remifentanil in the CNS was validated. Remifentanil inhibited IL-6 mRNA reaction in CNS from animal model of systemic acute inflammation. Using C6, originating from astrocyte, remifentanil suppressed a reaction of IL-6 mRNA to LPS. Remifentanil also suppressed cAMP reaction to LPS in C6 while cAMP increased the reaction of IL-6 mRNA to LPS. Thus, it is suggested that remifentanil suppressed inflammatory reaction in CNS, through inhibits the reaction of cAMP against LPS in astrocyte, at least in part.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：レミフェンタニル 中枢神経系 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

手術や感染に伴う炎症は局所の腫脹や痛みを引き起こすだけでなく、特に中枢神経系での炎症性サイトカインの関わりによって、発熱、倦怠感や精神的苦痛をもたらす。さらに中枢神経系の炎症反応によって、高齢者では手術後せん妄のリスクが高まり、また認知症であればその程度が進行することが知られている。

オピオイドは全身麻酔薬として用いられており、その強力な鎮痛作用によって、侵害刺激に対する生体のストレス反応をコントロールすることができる。ストレス反応は、痛みや精神的苦痛だけによっても惹起され、それによって生体の炎症性サイトカインレベルが上昇する。つまり、オピオイドは痛みをコントロールすることによって、間接的に炎症性サイトカインをコントロールし、全身的な炎症反応の制御に関わっている。

オピオイドがこのような間接的な抗炎症作用を有することは知られているが、一方で末梢血を対象としても抗炎症作用を示したことが報告されており、免疫担当細胞に対して、直接的に抗炎症作用を示す可能性が考えられる。オピオイド受容体は中枢神経系に多く分布しており、中枢神経系において直接的な抗炎症効果を有することが期待される。中枢神経系の炎症反応は術後せん妄の要因の1つとされており、高齢者の周術期管理として術後せん妄のコントロールに貢献することが期待された。

特にレミフェンタニルは血液中の非特異的エステラーゼにより代謝され、その代謝産物はほとんど薬理作用を示さないという特徴から、非常に優れた調節性を有し、全身麻酔の導入および維持に広く用いられている。そこで、特に中枢神経系の炎症反応に対するレミフェンタニルの作用を検討することは臨床的意義が大きいと考えられる。

## 2. 研究の目的

中枢神経系におけるレミフェンタニルの抗炎症作用を調べること。

## 3. 研究の方法

### (1)動物実験

9-10週齢の雄マウスにLPSを腹腔内投与することにより急性炎症モデルを作製し、それに対して浸透圧ポンプを用いてレミフェンタニルを持続的に投与した。LPS注射の12時間後に深麻酔下で採血および灌流の後、マウスの脳を取り出した。

血液中のIL-6濃度はELISAにより測定した。

脳から大脳皮質、海馬、視床下部を切り出し、IL-6 mRNAの反応をリアルタイムRT-PCRによって測定した。

血液中のIL-6濃度はELISAにより測定した。

### (2)培養細胞による実験

C6におけるレミフェンタニルの抗炎症作

用について

ラットグリア細胞由来C6に対してLPSを作用させるとIL-6 mRNAが反応するが、それに対するレミフェンタニルの反応を調べた。培養細胞のリアルタイムRT-PCRによりIL-6 mRNAを定量的に測定した。

レミフェンタニルによるcAMPの作用について

C6を用いて、LPSによるcAMPの作用と、それに対するレミフェンタニルの影響を調べた。結果はELISAによって培養液のcAMP濃度を測定することによって得た。

cAMPによる炎症反応の増強効果についてC6を用いて、LPSによるIL-6 mRNAの増加に対するcAMPの作用を調べた。

### (3)組織染色

急性炎症モデルマウスを灌流の後、パラホルムアルデヒドで固定し、凍結切片を作製した。免疫染色によりIL-6の局在を調べた。

## 4. 研究成果

### (1)動物実験

マウスにLPSを投与することによって血液中のIL-6濃度は有意に上昇し、それはレミフェンタニルにより抑制された。

脳内のIL-6 mRNAはLPSにより有意に上昇し、それは血液中IL-6と同じようにレミフェンタニルによって抑制された。

### (2)培養細胞による実験

C6にLPSを作用させると細胞内のIL-6 mRNAレベルは上昇し、それはレミフェンタニルによって抑制された。

C6にLPSを作用させても細胞内のcAMPレベルは変化しなかったが、C6にレミフェンタニルを作用させるとLPSの有無に関わらずcAMPレベルは低下した。

C6に低濃度のLPSを作用させるとIL-6 mRNAはわずかに反応を示すが、その培養液にcAMPを加えることによって、IL-6 mRNAの反応は著しく増大した。

### (3)組織染色

視床下部のmedian eminenceにおいてIL-6の局在が認められた。

以上のことから、レミフェンタニルは急性炎症に対する抗炎症作用を有し、それは中枢神経系においても同様であることが明らかとなった。中枢神経系では視床下部のmedian eminenceに炎症反応を認めた。レミフェンタニルは培養グリア細胞において炎症反応の増強効果を持つcAMPを抑制したことから、レミフェンタニルはmedian eminenceにおいてcAMPを抑制することによって中枢神経系の抗炎症作用を示すという機序が示唆された。

## 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8件)

Maeda S, Tomoyasu Y, Higuchi H, Honda Y, Ishii-Maruhama M, Miyawaki T. Female patients require a higher propofol infusion rate for sedation. Anesthesia Progress 査読有, 63, 2016, 印刷中.

Maeda S, Tomoyasu Y, Higuchi H, Ishii-Maruhama M, Yamane A, Yabuki A, Egusa M, Miyawaki T. Independent factors affecting recovery time after sedation in patients with intellectual disabilities. The Open Dentistry Journal 査読有, 31, 2015, pp.146-149. DOI: 10.2174/1874210601509010146

Maeda S, Tomoyasu Y, Higuchi H, Ishii-Maruhama M, Egusa M, Miyawaki T. Independent predictor of delay in emergence from general anesthesia. Anesthesia Progress 査読有, 62, 2015, pp.8-13. DOI: 10.2344/0003-3006-62.1.8.

Yamane A, Higuchi H, Tomoyasu Y, Ishii-Maruhama M, Maeda S, Miyawaki T. Lidocaine on local anesthetic potency in humans: a crossover double-blind study. J Oral Maxillo Surg 査読有, 73, 2014, pp.616-621. DOI: 10.1016/j.joms.2014.09.029.

Higuchi H, Yabuki A, Ishii-Maruhama M, Tomoyasu Y, Maeda S, Miyawaki T. Hemodynamic changes by drug interaction of adrenaline with chlorpromazine. Anesthesia Progress 査読有, 61, 2014, pp.150-154. DOI: 10.2344/0003-3006-61.4.150.

Tomoyasu Y, Higuchi H, Mori M, Takaya K, Honda Y, Yamane A, Yabuki A, Hayashi T, Ishii-Maruhama M, Jinzenji A, Maeda S, Kohjitani A, Shimada M, Miyawaki T. Chronic orofacial pain in dental patients: retrospective investigation over 12 years. Acta Medica Okayama 査読有, 68, 2014, pp.269-275.

Numoto Y, Mori T, Maeda S, Tomoyasu Y, Higuchi H, Egusa M, Miyawaki T. Low bone mass is a risk factor in periodontal disease-related tooth loss in patients with intellectual disability. Open Dent J 査読有, 7, 2013, pp.157-161. DOI: 10.2174/1874210601307010157.

Kawanishi S, Takahashi T, Morimatsu H, Shimizu H, Omori E, Sato K, Matsumi M, Maeda S, et al. Inhalation of carbon dioxide following resuscitation ameliorates hemorrhagic shock-induced

lung injury. Mol Med Report 査読有, 7, 2013, pp.3-10. DOI: 10.3892/mmr.2012.1173.

〔学会発表〕(計7件)

前田 茂, 大西梨恵子, 友安弓子, 樋口 仁, 宮脇卓也. レミフェンタニルの抗炎症作用について. 第43回日本歯科麻酔学会, 2015年10月30日-11月1日, 東京.

Honda Y, Higuchi H, Ishii-Maruhama M, Tomoyasu Y, Maeda S, Miyawaki T. Addictive effects of dexmedetomidine and indomethacin on acute inflammatory pain. IADR, 2015年3月11-14日, Boston (USA).

Higuchi H, Maeda S, Ishii-Maruhama M, Yabuki A, Yamane A, Honda Y, Tomoyasu Y, Egusa M, Miyawaki T. Intellectual disability associated with delayed recovery from total intravenous anesthetics. IADR, 2015年3月11-14日, Boston (USA).

Takaya K, Higuchi H, Yabuki A, Ishii-Maruhama M, Tomoyasu Y, Maeda S, Egusa M, Miyawaki T. Effect of capnography on hypoxemia during deep sedation. IADR, 2015年3月11-14日, Boston (USA).

Maeda S, Ohnishi R, Tomoyasu Y, Higuchi H, Miyawaki T. Anti-inflammatory effect of remifentanyl in the mouse brain after systemic lipopolysaccharide administration. Society for Neuroscience 2014. 2014年11月15-19日, Washington DC (USA).

前田 茂, 丸濱美菜子, 友安弓子, 樋口 仁, 江草正彦, 宮脇卓也. 麻酔管理前に開口状態の予測が困難であった1症例について. 第30回日本障害者歯科学会, 2013年10月11-13日, 神戸.

前田 茂, 友安弓子, 樋口 仁, 丸濱美菜子, 林 知子, 山根 舞, 渡辺禎久, 新井由起子, 秦泉寺紋子, 齋田拓也, 宮脇卓也. 静脈内鎮静法において麻酔薬の投与量に影響を与える要因についての多変量解析. 第41回日本歯科麻酔学会, 2013年10月2-4日, 横浜.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

樋口 仁 (HIGUCHI, Hitoshi)  
岡山大学・大学病院・講師  
研究者番号：30423320

友安 弓子 (TOMOYASU, Yumiko)  
岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教  
研究者番号：40594809

### (3) 連携研究者

安東 嗣修 (ANDOH, Tsugunobu)  
富山大学・医学薬学研究部・准教授  
研究者番号：50333498