

令和元年5月28日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K20051

研究課題名（和文）エピジェネティクスを通じた術後認知機能障害の発症の機序解明

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of postoperative cognitive dysfunction through epigenetics

研究代表者

立花 俊祐（Tachibana, Shunsuke）

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：30737309

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：トランスクリプトーム解析を行い、手術麻酔ストレスによって脳内特に海馬における mRNA の発現変化を網羅的に解析した。その上で、増減する遺伝子を全て同定し、ある特定の遺伝子発現が、バーンズメイズ試験で調査した実際の認知機能の増悪に連動して、変化することも突き止めた。本研究によって、術後認知機能障害の機序の一部を解明すると同時に、認知機能障害の発症を予測しうるマーカーとしての働きを担うだろう mRNA を明らかにすることができた。これらの情報は、今後の研究に大きな意味をもたらすものと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後認知機能障害の一つの機序を解明することができた。これらの結果から、予防法の確立も期待することができる。実際の臨床現場においても、認知機能低下を予防するための戦略を立てることができ、医療費の削減につながることもできる。社会的意義は大変大きい。

研究成果の概要（英文）：We performed transcriptomic analysis and comprehensively analyzed the expression changes of messenger RNA (mRNA) in the brain, especially in the hippocampus due to surgery and anesthesia stress. Furthermore, we identified the all expression genes that increased or decreased by surgery and anesthesia stress, and also found that the expression of a specific gene changes in conjunction with the deterioration of cognitive function examined in the Burns Maze test.

In this study, we were able to elucidate a part of the mechanism of post operative cognitive dysfunction (POCD), and clarify the specify mRNA as a marker that could predict the onset of cognitive dysfunction.

And, we believe that the information provided from this research will bring significant meaning to future research.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後認知機能障害 手術ストレス トランスクリプトーム解析 デクスメドミジン

1. 研究開始当初の背景

術後認知機能障害 (POCD) は生命予後を悪化させる、临床上重大な問題である (Cottrell, Anesthesiology 2008)。高齢であることは POCD の独立したリスクファクターとして指摘されており、高齢社会で医療費が増大する本邦において、その克服は大きな課題である。認知機能障害を呈するアルツハイマー型認知症やパーキンソン病に関しては、機序の究明が進んでいるが POCD の発症機序や予防法、発症を予測するバイオマーカーは不明である。

吸入麻酔薬は麻酔作用をもたらす一方で、炎症性サイトカインを誘導し神経炎症や変性を引き起こすことが知られている (J.ZHANG, Neuroscience. 2014)。この神経変性の制御機構のひとつに細胞内シグナル伝達を担うカスパーゼの関与が示唆されている (Bradley, Neuroscience 2012)。吸入麻酔薬は、カスパーゼが関与する経路を介して視床 大脳皮質のニューロンを変性・脱落させ、POCD を発症させる可能性が推測されるが、その個人差の機序は不明である。近年、術後悪心嘔吐 (PONV) など術後合併症発症の個人差の機序として、後天的な遺伝子の修飾 (エピジェネティクス) が示唆されている。これまで申請者らは PONV の強度はエピジェネティクスの一つである DNA メチル化によって増減することを発見した。これら PONV の機序を参考にして、POCD についても機序解明や原因探索の一助にならないかというが、背景にある。

2. 研究の目的

POCD 発症の個人差を解明し予防法を確立する。また、POCD 発症の個人差の機序を解明することができれば、エピジェネティクスを通じた POCD 発症を予測するための、新規バイオマーカーの確立をもうひとつの目的とする。

3. 研究の方法

高齢手術マウスモデルを作製・確立した上で、鎮静、鎮痛薬として臨床使用されかつ抗炎症作用をもつ β_2 アドレナリン受容体アゴニスト、デクスメドミジンの投与が、高齢マウス海馬においてどのような変化をもたらし、実際の術後認知機能に対してどのような影響を与えるのかを明らかにするべく、トランスクリプトーム解析を利用して、マウス海馬脳における mRNA の変化を確認した。次に、特定の遺伝子に注目し、個別に発現変化を解析した。また同様の群における、認知機能の変化を、バーンズメイズ試験を使用して調査した。

4. 研究成果

麻酔・手術侵襲による海馬内における遺伝子発現変化を網羅的に解析することができた。増大遺伝子は 752 種類、減少した遺伝子は 191 種類であった。加齢や神経変性疾患において、微小管での関与が示唆されている *Mapt* (microtubule-associated protein tau) に注目して個別に発現変化を調べたところ、海馬における *Mapt* 発現量は、麻酔・手術群において有意に増大した。また予防薬としてのデクスメドミジンは *Mapt* 発現量の増大を抑制した。

バーンズメイズ試験においては、麻酔・手術侵襲によりターゲットボックス認知までの時間が延長したが、デクスメドミジン投与によって認知時間の延長が抑制された。

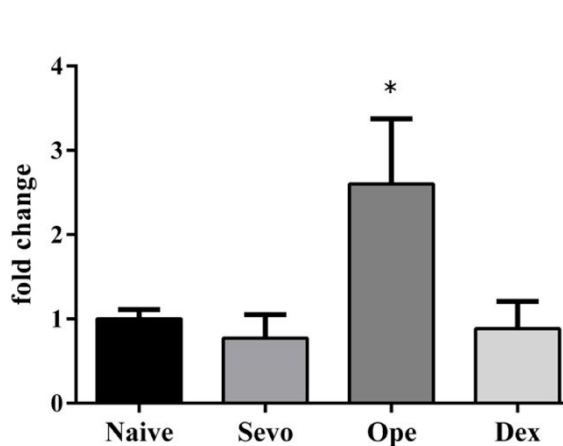


図 1. qRT-PCR 法を用いた *Mapt* の量的変化。セボフルラン曝露下の手術侵襲によって海馬における *Mapt* 発現量は増加し、デクスメドミジンによって発現量は抑制された。

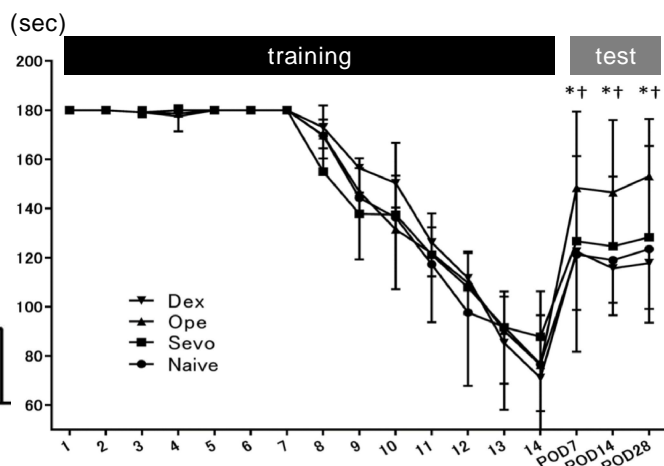


図 2. バーンズメイズ試験の結果。麻酔・手術侵襲によりターゲットボックス認知までの時間が延長し、デクスメドミジン (Dex) 投与によって認知時間の延長が抑制された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

立花俊祐「麻酔科医として術後の認知機能障害を俯瞰する」 臨床麻酔 2018 ; 42 (7) : 1003-9 (査読なし)

Tachibana S.et al.「Dexmedetomidine attenuates sevoflurane/surgery-induced cognitive deficit via down-regulation of *MAPT* expression in aged mice- animal research (査読中)」

〔学会発表〕(計 4 件)

デクスメドミジンは、高齢マウスにおいて手術侵襲由来の *Mapt* 発現増大を抑制し、術後の認知機能低下を減弱する。(立花俊祐ら . 第 23 回日本神経集中治療学会 2019 年)

Dexmedetomidine attenuates up-regulation of the *Rtn4rl2* gene and restores down-regulation of the *Syt1* gene induced by sevoflurane/surgery stress in the hippocampus of elderly mice (Tachibana.S.et al. Euroanaesthesia 2018.)

トランスクリプトーム解析を用いた術後認知機能障害の機序解明 (立花俊祐ら . 日本麻酔科学会 第 63 回学術集会 JA シンポジウム: Neuroscience up to date: postoperative cognitive dysfunction 2016 年)

Possible Mechanism of Neuroinflammation Induced by Surgical Procedure in the Mouse Hippocampus Determined by Using Transcriptome Analysis (Tachibana.S.et al. ASA annual meeting 2015.)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔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：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(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。