

令和元年5月28日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10967

研究課題名（和文）トランスクリプトーム解析による術後せん妄・認知機能障害とエイジングの関連解析

研究課題名（英文）Analysis of a relationship between postoperative delirium or/and cognitive dysfunction and aging by transcriptome analysis

研究代表者

山蔭 道明（Yamakage, Michiaki）

札幌医科大学・医学部・教授

研究者番号：70285005

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：トランスクリプトーム解析の手法を用いて解析を行ったところ、週齢の違い（年齢の違い）によって、手術後の海馬における遺伝子発現が大きく変わっていたということを明らかにした。つまり脳内での代謝や反応性は、エイジングの影響によって、反応の違いを生じることが示唆された。また、エイジングによる麻酔薬の感受性や、手術侵襲への免疫反応に違いがあり、脳機能への影響と差異の機序に関しても明らかにできる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

周術期における、老化そのものに対する脳機能の変化と機序に関しても明らかにできると考えており、更なる挑戦的な研究も期待できる。超高齢社会における麻酔管理に関して、新たな知見を得ることにつながるだろう。

研究成果の概要（英文）：Transcriptome analysis revealed that age differences resulted in significant changes in gene expression in the hippocampus after anesthesia and surgery. In other words, it was suggested that metabolisms and reactivities in the brain cause differences in responses due to aging.

In addition, the sensitivity of anesthetics due to aging and the immune response to surgical insult are different, and the possibility of clarifying the mechanism of influences and differences in brain function was shown.

研究分野：麻酔科学

キーワード：トランスクリプトーム解析 せん妄 認知機能低下 エイジング 手術ストレス

1. 研究開始当初の背景

術後せん妄(POD)は高齢者において 20%程度に発生する頻度の高い術後合併症であるにも関わらず、医療従事者だけでなく、患者家族に対しても負担の大きい合併症である。臨床的には POD を発症した患者の 30%以上に術後認知機能低下(POCD)が認められるとされる。これまで POD と POCD は独立した疾患概念であると考えられていたが、これらは発症時期や症状こそ違えど、脳内の脳由来神経栄養因子発現の増大や、血中の炎症性サイトカイン濃度の上昇など、手術に伴う生体内の共通した炎症反応が POD や POCD の原因となっている可能性が指摘されている (Androsova G, et al. Front Aging Neurosci. 2015)。

POD や POCD は高齢者において発症しやすいことは、臨床的には知られている。手術侵襲によって誘導される TNF- α などの炎症性サイトカインは血液脳関門を通過したのちに、脳内に存在するミクログリアの活性化によって、コリン作動性に作用し、局所の炎症性サイトカインによる神経炎症は制御される。高齢者において脳内に存在するミクログリアは加齢に伴い変性しており、コリン作動性のミクログリアの活性化が若年者と比較して弱く、そのため高齢者において神経炎症が誘発されやすく、POD や POCD の発症頻度が高いと指摘されている (Ramlawi B, et al. Surgery 2006) また手術侵襲そのものが血液脳関門の機能を修飾し、POD を発症した患者において脳内の炎症性サイトカイン濃度が高い原因として指摘されている (Kazmierski J, et al. Int Psychogeriatr. 2014)。

これらの知見から POD・POCD を予防・治療するために、加齢による生体反応の変化と、手術侵襲による炎症性サイトカインの影響を解明することは重要であると考えられるが、加齢に伴う生体反応の変化が起こる機序に関しては不明である。

2. 研究の目的

術後せん妄や認知機能障害の機序の解明および予防は、患者が享受する麻酔医療の質の向上につながり、かつ重要な研究課題である。われわれは麻酔と手術侵襲両方のストレスによる炎症性サイトカインに対する、加齢に伴う神経炎症への防御機構の脆弱化が術後せん妄・認知機能障害引き起こす機序を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

手術マウスモデルを作製し、週齢ごとに神経細胞における遺伝子発現を網羅的に解析する。次に同手術マウスモデルを用いて行動学的な解析を追加し、神経炎症を抑制することで行動学的な改善が得られるか検討する。具体的には、以下のような研究計画を想起して研究を開始した。

- (1) 若年・老年マウスによる手術モデルマウスにおけるトランスクリプトーム解析
- (2) トランスクリプトーム解析の結果得られた候補遺伝子について mRNA 発現解析
- (3) 手術モデルマウスにアンタゴニスト・抗炎症性サイトカインによる行動学的解析
- (4) ヒトにおける臨床試験

4. 研究成果

8週若年マウスを用いてセボフルラン麻酔を行い、その前後の海馬における mRNA 発現変化に関して検討を行い、論文化した。また、われわれは若年マウス(8週)と壮年マウス(35週)を

それぞれセボフルランで麻酔し、それぞれの海馬を摘出、トランスクリプトーム解析を行ったところ、遺伝子発現は大きく変わっていたということを明らかにした。つまり、週齢の違いにより脳内での代謝や反応性に違いを生じることが示唆された。

このように同様・同程度のストレスであっても、週齢が違ふことによって、脳内での遺伝子発現の変化に違いが出現することは、術後認知機能低下の機序を解明するための一端となると考えており、今後の研究につながる結果であると確信している。また、外界の変化に対する反応の違いが、エイジングの影響であると考えらるならば、老化そのものに対する脳機能の変化と機序に関しても明らかにできると考えており、更なる挑戦的な研究を期待できる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Determination of the Effects of Sevoflurane Anesthesia in Different Maturing Stages of the Mouse Hippocampus by Transcriptome Analysis. Journal of Anesthesia & Clinical Research 2017:8:1-3. Hayase Tomo, Tachibana Shunsuke, Yamakage Michiaki (査読あり)

Effect of sevoflurane anesthesia on the comprehensive mRNA expression profile of the mouse hippocampus. Medical Gas Research. 2016:6:70-6. Tomo Hayase, Shunsuke Tachibana, Michiaki Yamakage (査読あり)

〔学会発表〕(計1件)

デクスメトミジンは、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、山蔭道明.第23回日本神経集中治療学会 2019年)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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：立花 俊祐

ローマ字氏名： TACHIBANA SHUNSUKE

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。