

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11043

研究課題名(和文)術後認知機能障害に対する硫化水素の効果と役割

研究課題名(英文)The role and effect of hydrogen sulfate on the postoperative cognitive dysfunction

研究代表者

堀口 剛 (Horiguchi, Takashi)

秋田大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70221570

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：生後17-21ヶ月の高齢SD系雄性ラット14匹(675-860g)を用い、硫化水素投与群(n=7, NaHS 0.05mg/kg)と非投与群(n=7)に分け、麻酔・手術を行った。麻酔・手術後の学習・記憶行動試験(モリスの水迷路試験, 恐怖条件付け試験)において両群に明らかな差は認められなかった。LTPは硫化水素投与によって明らかな差はないようであるが, depotentiationの大きさを比較すると硫化水素投与によって阻害されている傾向が認められた。(H2S投与群: 21.9% ± 58.8%, H2S非投与群: 94.5% ± 31.4%)

研究成果の学術的意義や社会的意義

硫化水素は有毒ガスとして知られているが, 近年微細な硫化水素が生体内で産生され, 抗アポトーシス作用や神経障害性炎症性サイトカインの抑制, ラットアルツハイマーモデルでの病状進行抑制を示すことなどが報告されている。また, 海馬におけるシナプス長期増強(LTP)誘導促進やNMDA受容体のグルタミン酸感受性を増大させるという報告もある。本研究では硫化水素の投与によって術後認知機能障害の抑制及びLTP抑制の阻害のいずれも認められなかったが, 硫化水素投与群でdepotentiationが阻害されている傾向が認められ, これがどのような意味を持つのか現在検討中である。

研究成果の概要(英文)：71 to 21-month-old Sprague-Dawley rats (675-860g) were randomly assigned into two groups. (H2S(+) NaHS 0.05mg/kg, n=7, H2S(-) n=7) Rats were anesthetized with 2.5% of sevoflurane. Then rats received an open femur fracture on the left hind paw. Cognitive function was assessed by using fear conditioning test (FCT) and Morris Water Maze (MWM) test. Long time potentiation (LTP) was also measured. Against our expectation, there were no significant differences between two groups in MWM test, FCT and LTP. Unexpectedly, the magnitude of depotentiation were inhibited in H2S(+) group. We hope to continue additional research and inspect the meaning of this phenomenon and relation between cognitive function.

研究分野：麻酔科学

キーワード：術後認知機能障害 硫化水素 LTP depotentiation

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

硫化水素は有毒ガスとして知られているが、近年微細な硫化水素が生体内で産生され、抗アポトーシス作用や神経障害性炎症性サイトカインの抑制、ラットアルツハイマーモデルでの病状進行抑制を示すことなどが報告されている。また、海馬におけるシナプス長期増強 LTP 誘導促進や NMDA 受容体のグルタミン酸感受性を増大させるという報告もある。

2. 研究の目的

本研究は「老化した脳では、麻酔・手術により脳内の硫化水素の産生・作用機序の異常が起こり認知機能低下を長期化させる」という仮説を検証することを目的としている。

3. 研究の方法

硫化水素を投与した高齢ラットで術後認知機能低下が抑制されるかどうかを学習・記憶行動試験、電気生理学的に評価する。

4. 研究成果

生後 17-21 ヶ月の高齢 SD 系雄性ラット 14 匹 (675-860g) を用い、 H_2S 投与群 (n=7, NaHS 0.05mg/kg) と非投与群 (n=7) に分け、麻酔・手術を行った。麻酔・手術後の学習・記憶行動試験 (モリスの水迷路試験, 恐怖条件付け試験) において両群に明らかな差は認められなかった。(Fig.)

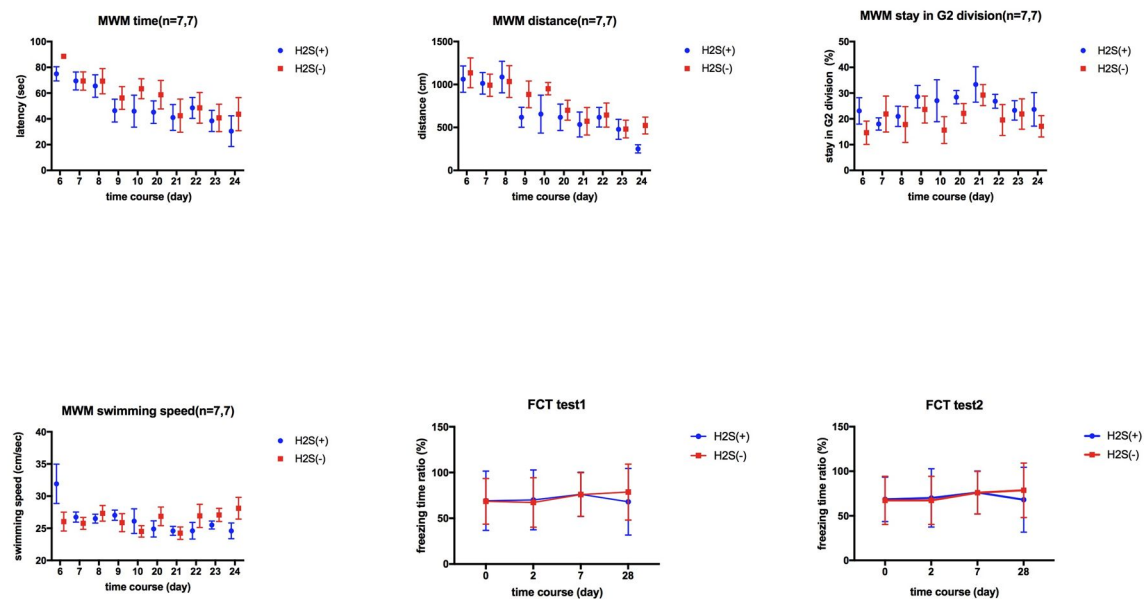


Fig. モリスの水迷路試験 (MWM), 恐怖条件付け試験 (FCT)

また、共同研究者である山形大学生理学教室に依頼してこれらのラットの海馬 LTP 測定を行ったところ、LTP は H₂S 投与によって明らかな差はないようであるが、depotentialiation の大きさを比較すると H₂S 投与によって阻害されている傾向が認められた。(H₂S 投与群 : 21.9% ± 58.8%, H₂S 非投与群 : 94.5% ± 31.4%) depotentialiation に関して、手術による影響を調べるために個体数を増やし、さらに H₂S 投与・手術なし群、H₂S 非投与・手術なし群を作成して実験を継続している途中である。今後 H₂S 投与及び手術侵襲と depotentialiation の阻害の関係がどのような意味を持つのか検証したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yamamoto N, Horiguchi, T., Nishikawa, T. |
| 2. 発表標題 Effects of surgery under anesthesia with different concentrations of sevoflurane on the acquisition of spatial memory in adult rats. |
| 3. 学会等名 The European Anaesthesiology Congress 2014 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|-------------------------------|----|
| 研究分担者 | 真崎 容子 (Masaki Yoko) (30125744) | 秋田大学・医学系研究科・助教 (11401) | |
| 研究分担者 | 山本 夏子 (工藤夏子) (Yamamoto Natsuko) (40771514) | 秋田大学・医学系研究科・助教 (11401) | |
| 研究分担者 | 西川 俊昭 (Nishikawa Toshiaki) (50156048) | 秋田大学・医学系研究科・教授 (11401) | |
| 研究分担者 | 藤井 聡 (Fujii Satoshi) (80173384) | 山形大学・医学部・教授 (11501) | |