

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18260

研究課題名（和文）脳由来神経栄養因子に関連した術後認知機能障害の新たな機序解明

研究課題名（英文）To clarify new mechanism of postoperative cognitive dysfunction related to brain-derived neurotrophic factor.

研究代表者

堀越 雄太（Horikoshi, Yuta）

秋田大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50638260

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：老齢ラットを用い、全身麻酔下手術によって脳由来神経栄養因子（BDNF：Brain-derived neurotrophic factor）とその前駆体（proBDNF）の海馬内濃度が低下することを確認した。セボフルラン麻酔とプロポフォル麻酔で麻酔薬による差異を検討したが、BDNFとproBDNFの術後変化に差を認めなかった。全身麻酔中にデクスメトミジンを腹腔内投与したところ、血清BDNF濃度が上昇し、全身麻酔下手術による海馬BDNF低下を抑制することを明らかにした。このデクスメトミジン投与による効果は、プロポフォル麻酔よりもセボフルラン麻酔で有効な可能性が高いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身麻酔および手術後に術後認知機能障害を発症すると、患者の生活の質を低下させるだけでなく死亡率も上昇させる可能性が示唆されており、その機序解明と予防法の開発が急務である。本研究では、老齢ラットを用い、神経保護作用を有するBDNFが手術後に海馬で低下し、BDNFとは正反対の作用を有するproBDNFも同様に海馬で低下することを明らかにした。また、デクスメトミジンが術後の海馬BDNF低下を抑制し、この効果は麻酔薬の違いにより有用性が異なる可能性があることを明らかにした。さらなる研究を行うことで、術後認知機能障害の機序解明に繋がり有効な予防法を確立できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We found that the concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor (proBDNF) in the hippocampus was decreased by surgery under general anesthesia. We examined anesthetic differences between sevoflurane and propofol anesthesia, but found no difference in postoperative changes in BDNF and proBDNF. Intraperitoneal administration of dexmedetomidine during general anesthesia increased serum BDNF levels and prevented hippocampal BDNF reduction caused by surgery under general anesthesia. This effect of dexmedetomidine administration may be more effective in sevoflurane anesthesia than in propofol anesthesia.

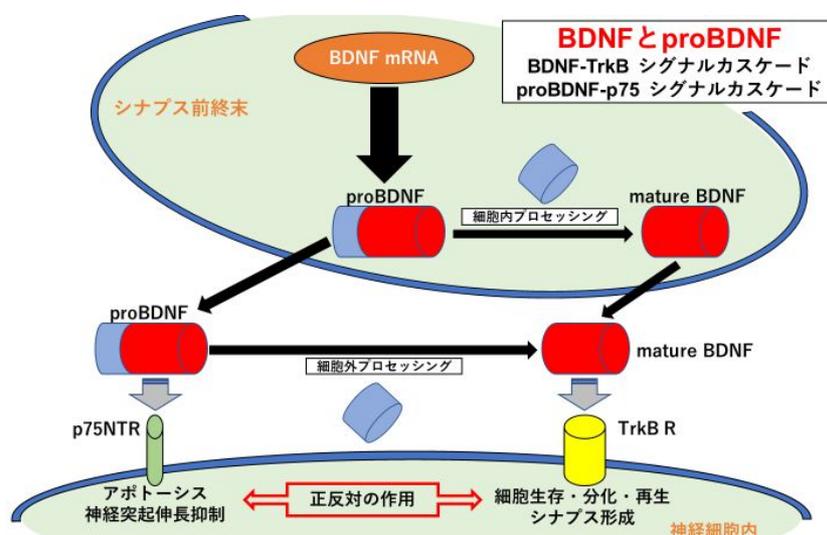
研究分野：麻酔

キーワード：術後認知機能障害 脳由来神経栄養因子 proBDNF デクスメトミジン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔・手術後の認知脳機能障害 (POCD: postoperative cognitive dysfunction) の病態は非常に複雑であり、全身麻酔薬による神経細胞毒性やアポトーシスの誘導および脳内炎症などが考えられているが、その詳細な機序は明らかになっていない。脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) は、記憶や学習に代表される高次脳機能発現において根幹的な役割を果たす神経栄養因子の 1 つであり、神経再生においても重要な役割を担う。BDNF は脳内炎症やうつ病、アルツハイマー病などを含む様々な脳・神経系の疾患において、その発現の低下が認められることが報告されている。一方で、BDNF の前駆体である proBDNF は、神経細胞のアポトーシスを誘導するなど、成熟型 BDNF とは、正反対の生物学的応答を引き起こすことが知られている。しかし、BDNF および proBDNF と POCD との関連はほとんど研究されていない。



## 2. 研究の目的

本研究の目的は、老齢ラット全身麻酔下手術モデルを用い、海馬などの脳内 BDNF および proBDNF を評価することで POCD と BDNF および proBDNF との関連を明らかにし、POCD の新たな機序解明を図ることである。さらに、POCD 軽減作用が期待されるデクスメドミジンの術中投与により、BDNF および proBDNF に変化があるかを検討する。また、麻酔薬の違いによる差異を比較評価することにより、術後認知機能障害を発生させにくい麻酔方法や予防法を探索する。

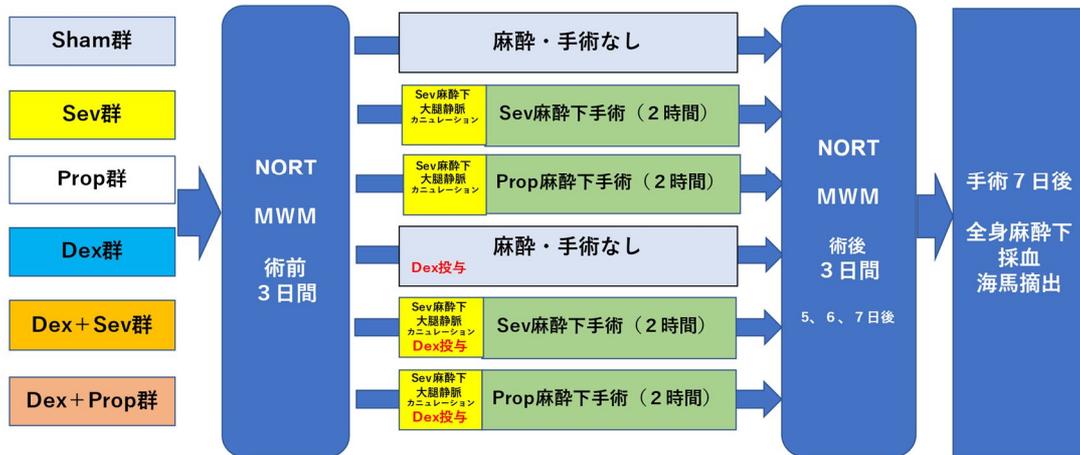
## 3. 研究の方法

ヒトの 70~80 歳に相当するとされる生後 20~24 月の雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、Sham 群 (全身麻酔・手術なし)、Sev 群 (セボフルラン吸入麻酔下手術)、Prop 群 (プロポフォール静脈麻酔下手術)、Dex 群 (デクスメドミジン腹腔内投与のみ)、Dex+Sev 群 (デクスメドミジン腹腔内投与 + セボフルラン吸入麻酔下手術)、Dex + Prop 群 (デクスメドミジン腹腔内投与 + プロポフォール静脈麻酔下手術) の 6 群 (各群 8 匹) に分けた。

# 研究プロトコール

20~24月齢  
雄性SDラット

Prop:プロポフォール    Sev:セボフルラン  
Dex:デクスメドミジン  
NORT: Novel Object Recognition Test (新奇物体認識試験)  
MWM: Morris Water Maze Test (モリス水迷路試験)



## (1) 全身麻酔および手術

Sev群、Prop群、Dex+Sev群、Dex+Prop群では、3%セボフルラン吸入麻酔下に右大腿静脈に薬剤投与用カテーテルを留置した。Prop群およびDex+Prop群ではカテーテル留置後セボフルラン麻酔を中止し50mg/kg/hrのプロポフォールを2時間静脈内投与した(カテーテル留置後2時間プロポフォール静脈麻酔)。Sev群およびDex+Sev群ではカテーテル留置後にプロポフォールと同量の生理食塩水を3%セボフルラン吸入麻酔下のまま2時間静脈内投与した(カテーテル留置後2時間セボフルラン吸入麻酔)。

手術は、カテーテル留置後にダイヤモンドカッターを用いて左大腿骨の意図的骨折を作成し、鋼線で髓内釘固定術を施行した。術後鎮痛として1%キシロカインで局所浸潤麻酔を行い閉創し、2時間の麻酔薬投与終了後にラットを麻酔から覚醒させた。

## (2) デクスメドミジン腹腔内投与

デクスメドミジンを10 μg/kgを生理食塩水で計2mlとなるよう調整し、Dex群は無麻酔のラットに腹腔内投与した。Dex+Sev群とDex+Prop群では、同量のデクスメドミジンを全身麻酔導入直後に腹腔内投与した。Sham群、Sev群およびProp群では、2mlの生理食塩水を同様のタイミングで腹腔内投与した。

## (3) 行動学的検査

研究プロトコールの図のように、すべての群は新奇物体認識試験(NORT: Novel Object Recognition Test)とモリス水迷路試験(MWM: Morris Water Maze Test)により術前後(術前3日間と術後5~7日の3日間)で認知機能評価を実施した。

## (4) BDNF・proBDNFの定量的評価

術後7日の認知機能評価後、セボフルラン深麻酔下に開胸し、採血と脳灌流を行い、脳を摘出

し海馬を採取した。ELISA法(Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay)を用いて、海馬および血清のBDNFとproBDNFを測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 結果

#### 行動学的試験

NORTとMWMのいずれにおいても群間に有意差を認めなかった。本研究では老齢ラットを使用しており、ベースラインとして手術前よりラットの認知機能が低下しており、行動学的検査の個体差が大きいため、有意差が出なかったと考えられる。

#### 海馬 BDNF

Sham群と比較し、Sev群とProp群で有意に海馬BDNF量が低下し、全身麻酔下手術により海馬BDNF量が低下することがわかった。また、Sev群とProp群で有意差を認めず、全身麻酔下手術による海馬BDNF量低下に麻酔薬による差異を認めなかった。

Sham群とDex群で海馬BDNF量に有意差を認めなかったが、Sev群と比較しDex+Sev群で海馬BDNF量が有意に高く、デクスメドミジン投与によってセボフルラン麻酔下手術後の海馬BDNF量低下を抑制することがわかった。一方で、Prop群とDex+Prop群では群間に有意差を認めず、Sham群と比較しDex+Prop群で海馬BDNF量が有意に低く、デクスメドミジンによる術後海馬BDNF量低下の抑制作用は、プロポフォル麻酔よりもセボフルラン麻酔で大きい可能性が示唆された。

#### 血清 BDNF

Sham群、Sev群およびProp群で血清BDNF量に有意差を認めず、術後7日目の血清BDNF量は全身麻酔下手術により変化しなかった。デクスメドミジンを投与した群は、非投与群と比較し、いずれも有意に血清BDNF量が高く、デクスメドミジン投与により血清BDNF量を上昇させる可能性が示唆された。また、これらに麻酔薬による差異を認めなかった。

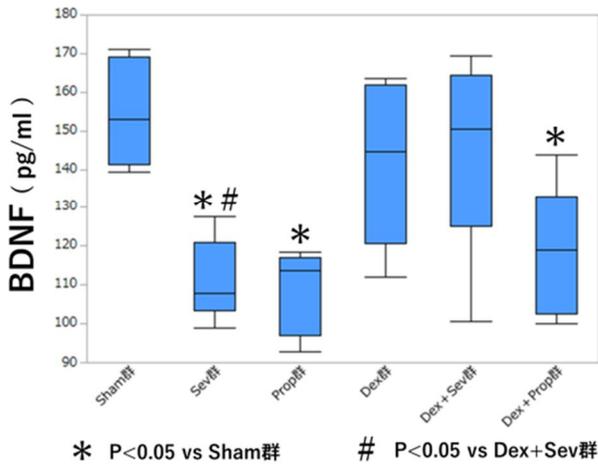
#### 海馬 proBDNF

Sham群と比較し、その他すべての群で有意に海馬proBDNF量が低かった。デクスメドミジン投与のみのDex群においてSham群より有意に海馬proBDNF量が低値であったため、デクスメドミジンが海馬proBDNF量の低下作用を有している可能性が示唆された。しかし、全身麻酔下手術を行った群においては、デクスメドミジン投与の有無で海馬proBDNF量に有意差を認めなかった。

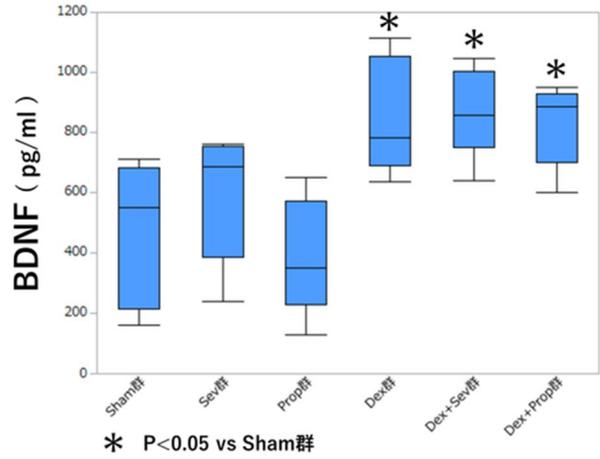
#### 血清 proBDNF

血清proBDNFはすべての群で検出限界以下であり、検討できなかった。

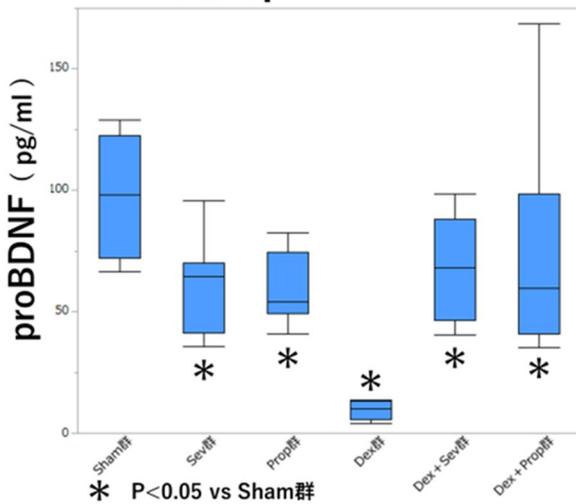
## 海馬BDNF



## 血清BDNF



## 海馬proBDNF



### (2) 結論

本研究により、神経保護作用を有する BDNF が全身麻酔下手術後に海馬内で低下し、BDNF とは正反対的作用を有する proBDNF も同様に海馬で低下することが明らかとなった。さらに、デクスメトミジンは血清 BDNF を増加させ、術後の海馬 BDNF 低下を抑制することが判明し、これらの効果は麻酔薬の違いにより有用性が異なる可能性が示唆された。一方で、デクスメトミジンは海馬 proBDNF を低下させる可能性があるが、全身麻酔下手術後の海馬 proBDNF 低下に影響を与えなかった。

本研究では認知機能検査で有意差を得ることができなかったが、さらなる研究を行うことで、術後認知機能障害の機序解明に繋がり有効な予防法を確立できる可能性がある。

### (3) 補足

本研究では、老齢ラットだけでなく若齢ラットにおいても同様の研究を終了予定であったが、新型コロナウイルス感染症蔓延による影響でラットとプロポフォールの確保が困難な状況が続いたため、若齢ラットにおいては研究が遅れている。間もなくすべての研究結果が得られる状況であり、研究終了次第速やかに学会報告および論文投稿を行う予定である。

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 0件）

1. 発表者名 堀越 雄太
2. 発表標題 高齢POCDモデルラットの海馬においてproBDNFはBDNFと同様に発現量が減少する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第68回学術集会
4. 発表年 2021年～2022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
研究協力者	木村 哲  (Kimura Tetsu)  (00312702)	秋田大学・大学院医学系研究科・准教授   (11401)	
研究協力者	宮原 麻美  (Miyahara Asami)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------