

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591824

研究課題名（和文） 心肺蘇生時の脳保護における性ホルモンの意義と役割
—一過性全脳虚血モデルでの検討—研究課題名（英文） The role of sex steroids during cardio-pulmonary resuscitation -
the study of a transient total cerebral ischemia model in rabbit

研究代表者

飯田 真美 (IIDA MAMI)

岐阜大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80350859

研究成果の概要（和文）：

過去20年間に脳虚血時の脳保護薬を求めて莫大な研究が種々の薬を対象として行われてきたが未だ有効な薬の開発に至っていない。本研究は、ネックターニケット法による一過性全脳虚血と頭窓法を組み合わせ、日本白色家兎心肺蘇生モデルを用いて、性差および性ホルモンが心肺蘇生時の脳血管反応性に与える影響を解明し、心肺停止直後の性ホルモンの単回あるいは短期間の投与が心肺蘇生時の脳保護効果があるかどうかを検討することを目的とした。

中大脳動脈領域に頭窓を作成した成熟日本白色家兎（2.0-2.5kg、雌雄）の一過性全脳虚血モデルにおいて、虚血前後に頭窓内にアセチルコリン（ACh、内皮依存性血管拡張薬）を直接持続投与して、雌雄別、薬剤投与有無別に脳血管内皮依存性血管拡張障害の評価をした。虚血前には 10^{-6}M および 10^{-5}M の2濃度のAChを頭窓内に投与し、用量依存性の脳血管拡張から血管内皮機能障害がない事を確認後、ネックターニケットによる全脳虚血負荷を行った。虚血負荷1時間後に、虚血前血管拡張が明らかであった 10^{-5}M AChを頭窓内に投与し、その変化を検討した。性ホルモンの単回投与薬をエストロジェン 17β -estradiolとし、1.0mg/kgを虚血直後に静脈内投与を行い同様に検討したが、結果は個体差が大きく、雌雄とも一方向性の明確な結果が得られなかった。ネックターニケットによる実験系で安定した結果が得られないため、平成22年度から平行して、手技の確立した脊髄虚血におけるエストロジェンの影響を検討した。

研究成果の概要（英文）：

There are very few effective neuroprotective drugs during and after cerebral ischemia in spite of many studies for last two decades. We focused on gender differences and sex steroid for protection and restoration of neuronal survival and functional outcome. Our purpose of this study is to evaluate whether bolus or short term sex steroid application after transient total cerebral ischemia has a protective effect for cerebral vascular response in rabbits using with a pial window preparation.

In male or female anesthetized Japanese white rabbits, we applied ACh (10^{-6}M and 10^{-5}M , endothelium dependent vasodilator) topically to pial vessels, before and 1 hour after a 5-min intervention consisting of cerebral ischemia produced by inflation of a neck tourniquet with or without posttreatment of bolus intravenous 17β -estradiol. Although we tried to have stable maneuver, but unfortunately there are no clear results about the cerebrovascular- and neuroprotective effect of 17β -estradiol. Thus, for the current year we simultaneously examined the effect of 17β -estradiol for spinal protection during spinal ischemia which technique is established.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：心肺蘇生、脳保護、性ホルモン、エストロジェン、脳血管、血管内皮機能、ラビット

1. 研究開始当初の背景

過去 20 年間に脳虚血時の脳保護薬を求めて莫大な研究がさまざまな薬を対象として行われてきたが、未だ有効な薬の開発に至っていない。Stroke は女性よりも男性に発生頻度が高く、閉経前の女性では稀であり、この差は年齢が高齢になるほど少なくなる。神経学的予後においても同様の性差がみられる。一方、心肺蘇生時の予後に性差があるかどうかの検討は Perers E の報告 (Resuscitation 4, 1999) などわずかに行われ女性の予後がよいことが報告されているが、厳密に分析された研究はなく、また、全身の臓器保護効果と脳・神経保護効果の間に相違がみられる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、ネックターニケット法による日本白色家兎の一過性全脳虚血モデルと、これまで多くの研究成果を出している頭窓法を組み合わせる我々が独自に開発したモデルを用いて、心肺蘇生時の脳保護における性ホルモンの役割を生理学的、組織学的、生化学的に検討し、性差および性ホルモンの心肺蘇生時の脳保護に与える影響を解明し、最終的には適切な性ホルモンの心肺停止直後の単回あるいは短期間の投与が心肺蘇生時の脳保護効果を証明することを目的とした。

3. 研究の方法

生後 5 ヶ月程度の sexually-mature な日本白色家兎 (2.0-2.5kg、雌雄) を用いて、脳虚血後の脳血管の内皮依存性血管拡張障害の評価として頭頂部に作成した頭窓内にアセチルコリン (内皮依存性血管拡張薬) を虚血前後に直接持続投与して血管反応性の変

化をみた。虚血負荷前に $10^{-6}M$ および $10^{-5}M$ の 2 濃度のアセチルコリンを頭窓内に投与し、用量依存性の脳血管拡張から血管内皮機能を確認した後、頸部に設置したネックターニケットに急激に加圧し、5 分間の脳虚血負荷を行った。虚血負荷 1 時間後に血管拡張の明らかであった $10^{-5}M$ アセチルコリンを投与し、その変化を検討した。平成 20 年度、21 年度のデータより性ホルモンの単回投与薬をエストロジェン 17β -estradiol とし、1.0mg/kg を虚血後に静脈内投与を行い検討した。

また性ホルモン投与群およびコントロール群 (無前処置脳虚血群) において、頭窓と反対側の頭頂骨に穴をあけ、脳組織内に計測プローベ (ファイバーオプティクス酸素センサーおよび血流センサー) を挿入し、脳血流量および脳組織酸素分圧をネックターニケット解除 60 分後まで持続的に測定し、臓器保護効果と脳血流量・脳組織酸素分圧の相関を検討した。

4. 研究成果

研究開始当初、① Female-placebo 投与 ② Female-エストロジェン投与、③ Female-アンドロジェン投与、④ 卵巣摘出術後 female-placebo 投与 ⑤ 卵巣摘出術後 female-エストロジェン投与、⑥ 卵巣摘出術後 female-アンドロジェン投与、⑦ Male-placebo 投与、⑧ Male-エストロジェン投与、⑨ Male-アンドロジェン投与の性差、性ホルモンを検討する予定であったが、手技の安定が困難で①②⑦⑧しか行えなかった。また、どの群においても一定の方向性のある結論を導き出すことができなかった。ネックターニケットによる実験系で安定した結果

が得られないため、平成 22 年度から平行して、手技の確立した脊髄虚血におけるエストロジェンの影響を検討した。

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 21 件)

1. 飯田真美 27. 起床困難 いきなり名医！ 見わけが肝心、不定愁訴—訴えの見極め方と治療の極意 森田浩之(編) jmedmook 第9号 P142-146 日本医事新報社 2010年8月 査読 有
2. 飯田真美 22. 動悸 いきなり名医！ 見わけが肝心、不定愁訴—訴えの見極め方と治療の極意 森田浩之(編) jmedmook 第9号 P115-119 日本医事新報社 2010年8月 査読 有
3. 飯田真美 藤原久義 III疾患編 B. 生活習慣病 喫煙 日常診療に使えるガイドライン特集—より良い診療を目指して— 総合臨床2010年53巻増刊 P832-837 査読 有
4. Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Iida H, Dohi S, Kozawa O. Mechanisms of tumor necrosis factor- α -induced interleukin-6 synthesis in glioma cells. J Neuroinflammation. 2010; 6: 7-16 査読 有
5. Yamaguchi S, Iida H, Sumi K, Takenaka M, Yoshimura N, Dohi S. Preliminary study of the efficacy of radiofrequency lesions of stellate ganglion in chronic pain patients. Pain Med. 2010; 11: 142-144 査読 有
6. Iida H, Iida M, Takenaka M, Fukuoka N, Dohi S. Comparative effects of cilostazol and aspirin on the impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation caused by acute cigarette smoking in rats. J Thromb Thrombolysis 2010; 29: 483-488 査読 有
7. 近藤正之, 横田康成, 飯田真美, 飯田宏樹, 森田浩之, 宇野嘉弘 インピーダンス脈波を利用した血管内皮機能測定 健常者と糖尿病患者の阻血後反応性充血の比較. 電子情報通信学会技術研究報告 (MEとバイオサイバネティクス) 2009; 109: 57-62 査読 有
8. Iida H, Iida M, Dohi S, Fukuoka N, Iida M. Preoperative smoking cessation and smoke-free policy in a university hospital in Japan. Can J Anesth 2008; 55: 316-318 査読 有
9. Kumazawa M, Iida H, Uchida M, Iida M, Takenaka M, Fukuoka N, Michino T, Dohi S. The effects of transient cerebral ischemia on vasopressin-induced vasoconstriction in rabbit cerebral vessels. Anesth Analg. 2008; 106: 910-915 査読 有
10. Iida H, Iida M, Takenaka M, Fukuoka N, Dohi S. Rho-kinase inhibitor and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase inhibitor prevent impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation by acute cigarette smoking in rats. J Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2008; 9: 89-94 査読 有
11. Iida H, Iida M. Effects of spinal analgesics on spinal circulation. The safety standpoint. J Neurosurg Anesthesiol 2008; 20: 180-187 査読 有
12. 飯田真美:「新しい診断と治療のABC 13」山下静也編集 『脂質異常症(高脂血症)』第4章 脂質異常症(高脂血症)の管理・治療 (3) 禁煙指導 225-233, 最新医学社 2008.7月 査読 有
13. 飯田真美, 藤原久義 Part.5 心臓病の初発・再発防止とリハビリテーション、どうすれば禁煙は可能か(禁煙による初発・再発予防) 『心臓病のすべて』からだの科学 2008; 257: 186-190 査読 有
14. 飯田真美, 鷹津久登, 田中孜 生活習慣と脂質異常症, 喫煙と脂質異常症『脂質異常症の臨床 ガイドラインの日常診療への応用』モダンフィジシャン 2008; 28: 367-372 査読 有
15. 飯田真美, 藤原久義『心血管疾患診療のエクセレンス』心血管疾患患者への生活指導のテクニック 禁煙指導 日本医師会雑誌特別号 2008; 137: S276-S279 査読 有
16. 飯田真美 『特集 / ライフスタイルは心血管不全にどう関与するのか』喫煙と心血管不全 Life Style Medicine 2008; 2: 118-125 査読 有
17. 飯田真美, 藤原久義 特集『たばこ研究』たばこ対策の推進に向けた保健医療専門学会の取り組み 公衆衛生 2008; 72:

- 560-564 査読 有
18. 飯田真美、藤原久義 特大号「日常臨床に活かす診療ガイドライン」禁煙ガイドライン (2005) 診断と治療 2008; 96: 1958-1965 査読 有
 19. 飯田真美 特集・各科領域における禁煙治療の実際 禁煙治療薬と保険診療 医薬ジャーナル 2008; 44: 73-77 査読 有
 20. 飯田真美 特集 禁煙を科学する 治療・禁煙支援の実際「禁煙ガイドラインと保険診療」総合臨床 2008; 57: 2119-2123 査読 有
 21. 近藤正之, 横田康成, 飯田真美, 飯田宏樹, 森田浩之, 宇野嘉弘 インピーダンス脈波を利用した血管内皮機能測定阻血解除前後の脈波波形解析 電子情報通信学会技術研究報告(MEとバイオサイバネティクス) 2008; 108: 5-8 査読 有
 - 22.

[学会発表] (計 5 件)

1. Iida M, Iida H, Takenaka M, Tanabe K. The effects of varenicline associated with acute smoking on the endothelial function in cerebral vessels in rats American Society of Anesthesiologist 2010 Annual Meeting, San Diego, USA, 2010. 10. 17
2. Takenaka M, Iida H, Iida M. Preconditioning with estrogen improves the deterioration of PsptO2 after aortic cross-clamping American Society of Anesthesiologist 2010 Annual Meeting, San Diego, USA, 2010. 10. 16
3. Takenaka M, Iida H, Iida M, Dohi S. Remote preconditioning could prevent the deterioration of spinal cord PtO2 during aortic cross-clamp. American Society of Anesthesiologist 2009 Annual Meeting, New Orleans, USA, 2009. 10. 18
4. Iida M, Iida H, Takenaka M, Fukuoka N, Dohi S. Comparative effects of cilostazol and aspirin on the impairment of endothelium-dependent cerebral vasodilation caused by acute cigarette smoking in rats. American Society of Anesthesiologist 2009 Annual Meeting, New Orleans, USA, 2009. 10. 17
5. Takenaka M, Iida H, Iida M, Dohi S.

Remote preconditioning could prevent the deterioration of spinal cord PtO2 during aortic cross-clamp. American Society of Anesthesiologist 2008 Annual Meeting, Orland, USA, 2008. 10. 21

[図書] (計 0 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 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯田 真美 (IIDA MAMI)
 岐阜大学・医学系研究科・非常勤講師
 研究者番号 : 80350859

(2) 研究分担者

飯田 宏樹 (IIDA HIROKI)
 岐阜大学・医学系研究科・教授
 研究者番号 : 30159561

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :