

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08986

研究課題名（和文）術後認知機能障害におけるアストロサイト活性化阻害薬ONO-2506の効果と役割

研究課題名（英文）The effect of astrocyte inhibitor ONO-2506 for postoperative cognitive function

研究代表者

山本 夏子（工藤夏子）（Yamamoto, Natsuko）

秋田大学・医学系研究科・助教

研究者番号：40771514

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：高齢ラットの術後認知機能に対するアストロサイト活性化阻害薬ONO-2506（ONO）の効果を検証するため、手術+/ONO+、手術+/ONO-、手術-/ONO+、手術-/ONO-の4群に分け、ONO投与群は30mg/kg、非投与群には生食を腹腔内投与した。2時間の全身麻酔下に左大腿骨骨接合術を施行した。モリス水迷路（MWM）と海馬S100陽性アストロサイト細胞数の測定を行った。その結果、手術群で海馬の活性化アストロサイトの有意な増加は見られなかった。ONO投与によりS100陽性アストロサイトは有意に減少した。MWMは各群間で有意差がなく、ONO投与による術後認知機能への影響は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アストロサイトの異常活性化によって慢性的な脳内炎症が引き起こされ術後認知機能障害（POCD）の原因となるのではないかと仮説を立てたが、手術・麻酔群において活性化アストロサイトの有意な増加は認められなかった。脳内炎症におけるミクログリアの増加は報告があるが、アストロサイトの機能異常がPOCDに影響を及ぼすという報告はこれまで見当たらなかったため、これを証明すれば高齢者のPOCDの予防において新たな方向性が見つかる可能性があった。

研究成果の概要（英文）：To evaluate the effect of the astrocyte activation inhibitor ONO-2506 (ONO) on postoperative cognitive function in aged rats, we divided the aged rats into four groups: surgery +/ONO+, surgery+/ONO-, surgery-/ONO+ and surgery-/ONO-, where the ONO group received 30 mg/kg and the non-treated group received saline intraperitoneally. Surgery groups underwent open femoral fracture and intramedullary fixation of the left hind limb under 2 hours of sevoflurane anesthesia. Subsequently, neurological outcomes were evaluated using the Morris water maze (MWM) test, and histopathological outcomes were assessed to count the number of S100-positive astrocytes in hippocampus. The results showed no increase in hippocampal activated astrocytes in the surgical group, but ONO administration significantly reduced S100-positive astrocytes. There are no significant differences between the groups and ONO administration had no effect on postoperative cognitive function in this study.

研究分野：麻酔、神経麻酔

キーワード：術後認知機能障害 アストロサイト アストロサイト活性化阻害薬 S100

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢者の手術が増えている現在、生活の質 (QOL) を損なう合併症として術後認知機能障害 (Postoperative Cognitive Dysfunction : POCD) は重要な問題である。

近年脳内神経炎症 (Neuroinflammation) がPOCDの発症機序に関与していると報告されている (Terrando N, et al., Ann Neurol., 2011) が、その病態は複雑で詳細な機序は十分に解明されていない。アストロサイトはグルタミン酸トランスポーターとしてグルタミン酸の取り込みに働く一方、グリオトランスミッターとしてグルタミン酸を放出し、シナプス外N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) 受容体を活性化させる。シナプス間隙のグルタミン酸レベルが上昇する原因の一つにアストロサイトのグルタミン酸トランスポーターであるEAAT2の発現低下・活性低下がある。過剰なグルタミン酸は、興奮毒性により神経細胞死やNMDA受容体の過剰な興奮を引き起こす。

われわれは脆弱な加齢脳に手術や麻酔の侵襲が加えられたことを契機に活性化したアストロサイトの機能異常が慢性的な脳内神経炎症を引き起こすことがPOCDの原因ではないかと考えた。興奮毒性による神経細胞死は、脳虚血などの急性病態のみならずアルツハイマー病・筋萎縮性側索硬化症などの慢性神経疾患における細胞死に共通するメカニズムと考えられている

(Lewerenz J, et al., Front Neurosci., 2015)。このように近年様々な神経疾患においてアストロサイトの活性化が病態の発症・進展に関与している可能性が示唆されており (Villegas-Llerena C, et al., Curr Opin Neurobiol., 2016), POCDに関しても海馬アストロサイトの機能障害が関与するという報告もある (Femenia T, et al., JNeurosci., 2018)。

アストロサイトの活性化を制御することでPOCDを回避することができれば、周術期におけるPOCDの予防・治療戦略につながると考えられる。

2. 研究の目的

高齢ラットにアストロサイト特異的蛋白である S100 産生を抑制するアストロサイト活性化阻害薬 ONO-2506 (ONO) を投与し麻酔・手術を行い、Morris 水迷路 (MWM) を用いて術後空間認知機能を評価する。組織学的には S100 の免疫染色及び RT-PCR を行い、アストロサイトの活性化の程度を検証する。またアストロサイトの異常活性化とアストロサイトのグルタミン酸トランスポーター (excitatory amino acid transporter :EAAT) である EAAT2 の関係を RT-PCR で評価する。EAAT2 の発現低下がシナプスにおけるグルタミン酸過剰による神経細胞死を誘発し、術後認知機能低下につながることを明らかにする。

3. 研究の方法

SDラット36匹 (雄, 17-22ヶ月, 600-930g) を用い、手術+/ONO+(S)群、手術+/ONO-(S群)、手術-/ONO+(O)群、手術-/ONO-(C)群の4群に分けた。(各n=9) ONO投与群は術中～術後2日まで30mg/kg、非投与群には生食を腹腔内投与した。手術群はセボフルランによる2時間の全身麻酔下に左大腿骨骨接合術を施行し、非手術群は2時間チャンパーに隔離した。術後6～10日にモリス水迷路 (MWM) を行い、逃避潜時・遊泳距離・遊泳速度を測定し、10日目にprobe testを施行した。術後14日に海馬S100 陽性アストロサイト細胞数を測定した。

4 . 研究成果

その結果、MWMの逃避潜時・遊泳距離・遊泳速度・probe testは各群間に有意差を認めなかった。S100 陽性細胞数はC群とS群の比較では有意差を認めなかったが、S0群でC群とS群に比較して有意に減少した。($p=0.02$ vs C群, $p=0.01$ vs S群)

これまでの研究では、高齢ラットの海馬アストロサイトの活性化は認められず、ONO-2506投与は術後認知機能に影響を与えないという結果になり、仮説は実証されなかった。免疫染色の精度のばらつきを考慮し、ELISA法でS100 の定量を試みたが、現在のところ仮説を支持する結果は出ていない。

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 0件）

1. 発表者名 山本夏子
2. 発表標題 術後認知機能に対するアストロサイト活性化阻害薬ON0-2506の効果
3. 学会等名 第27回神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2023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	安部 恭子 (Abe Kyoko) (30311575)	秋田大学・医学部附属病院・助教 (11401)	異動により退職
研究分担者	山本 洋平 (Yamamoto Yohei) (70400512)	秋田大学・医学系研究科・非常勤講師 (11401)	
研究分担者	新山 幸俊 (Niiyama Yukitoshi) (90423764)	秋田大学・医学系研究科・教授 (11401)	

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
---------	---------