

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293328

研究課題名(和文) 周術期ストレスホルモンによる体温調節機構

研究課題名(英文) Thermoregulation by stress hormones during perioperative period

研究代表者

上村 裕一 (Kanmura, Yuichi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：30211189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔中の生体防御反応に於ける体温・呼吸・循環・疼痛が種々のストレスホルモンによって受ける修飾を解明し、その知見を術前コントロールや周術期早期の予防的治療に適用して適正な麻酔管理に役立てる事が本研究の目的であった。臨床及び基礎研究の結果、ストレスホルモンの一つであるオレキシンが術中・術後の温度調節に重要であることが明らかとなった。オレキシンを欠損したナルコレプシー患者の麻酔には、循環・体温・呼吸の管理に特段の注意が必要であると結論された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to reveal possible modification by stress hormones of thermoregulation during perioperative period. From clinical and experimental studies, we found that orexin is critically important for thermoregulation during perioperative period. We conclude that we should pay special attention to keep body temperature of narcolepsy patients who lack orexin within a normal range to avoid aversive side effects from anesthesia.

研究分野：麻酔・蘇生学

キーワード：防御反応 オレキシン 周術期管理 遺伝子改変マウス 体温調節 ストレス TRPA1 呼吸調節

1. 研究開始当初の背景

麻酔管理の本質は手術という侵襲と生体の調和をはかることである。手術侵襲に対する生体反応を調節するために麻酔薬が投与され、視床下部—下垂体—副腎皮質系 (HPA axis) や自律神経活性化によるストレスホルモン、サイトカインの産生亢進を抑制し、適正な循環、体温が維持される。しかしながら、手術操作という大きな侵害刺激、出血や輸血、また患者が有する合併症が麻酔レベルを上回った場合、末梢循環の悪化、低体温による薬物代謝の遅延、致死的不整脈、心筋虚血などの重大な術後合併症をひきおこす。

これまでの研究から HPA axis、自律神経系を制御する種々の生理活性ペプチド (orexin A, leptin, adiponectin, ghrelin) の血中濃度は患者の有する基礎疾患で異なることが報告されている。

つまり術前基礎疾患と生理活性ホルモンの相関、低体温をはじめとする侵襲に対するストレス反応の因果関係を解明できれば、早期に予防的処置を開始することができ、麻酔管理上有用であり、そのメカニズムを解明することによって、新たな治療法に役立てたいと考えた。

2. 研究の目的

基礎疾患と術中低体温発症の因果関係を見だし、関与するストレスホルモンの生理作用を解析することにより、適正な麻酔管理に役立てることを目的とした。

3. 研究の方法

基礎疾患と術中低体温発症の因果関係を見いだす為に、臨床研究と基礎研究の 2 本立てで行う。

臨床研究：全身麻酔下の開腹手術症例 28 例を対象とし、深部 (食道) 体温と末梢 (指) 体温、ならびに perfusion index (脈波形の拍動成分と非拍動成分の比率：血流量の指標) を周術期に測定する。また、術後シバリングの有無、血中カテコラミンおよびストレスホルモンの濃度とシバリングの有無との関係を解析する。

基礎研究：ストレスホルモンの 1 つであるオレキシンを産生する神経細胞を欠損させたマウスを用いて、イソフルランによる全身麻酔中の体温変化と麻酔導入時間・覚醒時間を計測する。同様の実験を体温が低下しないように加温した条件と加温せずに麻酔による体温低下を許容した条件とで行い、その結果を比較した。

4. 研究成果

(1) 臨床研究：術後シバリングを発症した患者では、麻酔からの覚醒期に perfusion index が減少していた。この時期には深部体温と末梢体温とが乖離し、末梢体温が低下していた。Perfusion index は末梢体温と深部末梢体温勾配とに良く相関していた。閉腹時

の perfusion index は術後シバリングの有無と良く相関した (図 1)。一方、血中カテコラミンはシバリング発症後に増加したので、シバリングの原因ではなく結果であると考えられた。シバリング発症群では麻酔導入期の血中オレキシン濃度が低値であった。

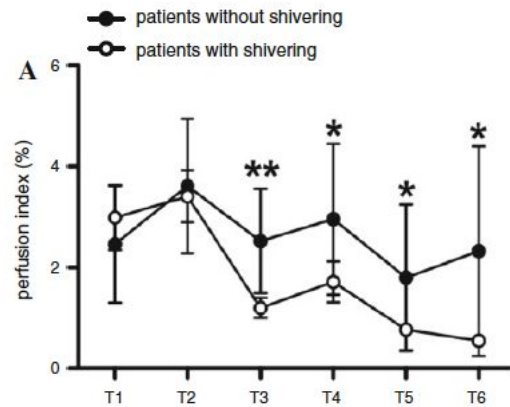


図 1. 術後シバリングの有無と周術期 perfusion index との関係。T1~T6 はそれぞれ、手術室入室時、手術開始前、閉腹時、麻酔からの覚醒時、気管チューブ抜管後、手術室退出時を表す。

以上の結果から、術中の perfusion index および術前の血中オレキシン濃度は術後シバリングの良い予測因子となり得ることが明らかとなった。

(2) 基礎研究：加温によって体温を保持した条件では、麻酔導入時間 (3~4 分)・覚醒時間 (5~6 分) 共にオレキシン欠損マウスでも野生型マウスと変わりがなかった (図 2)。一方、体温低下を許容した条件ではオレキシン欠損マウスの覚醒時間が有意に遅延した (14.2 分 vs. 7.4 分)。

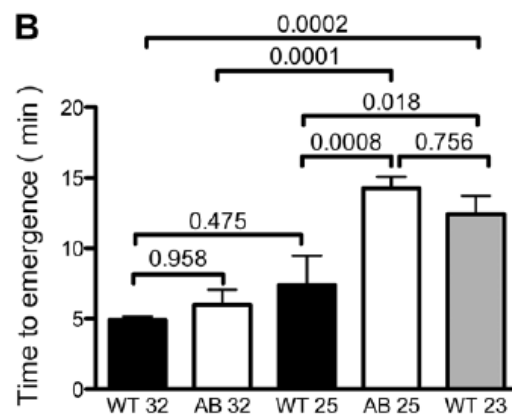


図 2. 麻酔からの覚醒時間。WT:野生型マウス、AB:オレキシン神経欠損マウス。32:加温条件、25:室温 (体温低下許容) 条件、23:冷却条件。

非加温条件ではオレキシン欠損マウスの体温低下 (-4.2°C) は野生型マウスのそれ

(-3.1°C) よりも有意に大きかった(図3)。

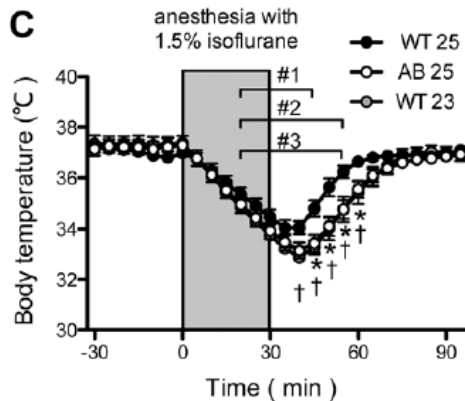


図3 . 麻酔による体温の経時変化。

そこで、野生型マウスの体温がオレキシン欠損マウスと同レベルまで低下するように冷却したところ、覚醒時間はオレキシン欠損マウスと同程度(12.4分)にまで延長した(図2)。

以上の結果から、オレキシン欠損マウスでは体温維持機構に異常があり、そのために麻酔による体温低下を十分に防ぐことができず麻酔からの覚醒が遅延してしまうことが明らかとなった。

以上の臨床研究と基礎研究の結果を総合すると、オレキシンを欠損したナルコレプシー患者の麻酔には、体温の管理に特段の注意が必要であると結論された。

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13件)

Takahiro Moriyama, Yuichi Kanmura, Sten G.E. Lindahl: Atrial natriuretic peptide attenuation of renal ischemia-reperfusion injury after major surgery. *Journal of surgical research* 201: 201-213, 2016, 査読有, DOI 10.1016/j.jss.2015.10.036

Saito T, Hasegawa-Moriyama M, Kurimoto T, Yamada T, Inada E, Kanmura Y.: Resolution of Inflammation by Resolvin D1 Is Essential for Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ -mediated Analgesia during Postincisional Pain Development in Type 2 Diabetes. *Anesthesiology* 123: 1420-1434, 2015, 査読有, DOI 10.1097/ALN.0000000000000892

Moriyama T, Matsunaga A, Nagata O, Enohata K, Kamikawaji T, Uchino E, Kanmura Y.: Effective method of continuous rocuronium administration

based on effect-site concentrations using a pharmacokinetic/pharmacodynamic model during propofol-remifentanyl anesthesia. *Journal of anesthesia* 29: 593-599, 2015, 査読有, DOI 10.1007/s00540-015-1991-2

Tomoyuki Kuwaki: A role for orexin neurons in thermoregulation under pressure. *Temperature* 2: 379-391, 2015, 査読有, DOI 10.1080/23328940.2015.1066921

Keiji Yamaguchi, Takahiro Futatsuki, Jumpei Ushikai, Chiharu Kuroki, Toshiaki Minami, Yasuyuki Kakihana, Tomoyuki Kuwaki: Intermittent but not sustained hypoxia activates orexin-containing neurons in mice. *Resp Physiol Neurobiol* 206:11-14, 2015, 査読有, DOI 10.1016/j.resp.2014.11.003

Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kurimoto T, Saito T, Yamada T, Sato T, Kojima M, Kanmura Y.: Peripheral administration of morphine attenuates postincisional pain by regulating macrophage polarization through COX-2-dependent pathway. *Molecular Pain* 10(1), 36, 2014. 査読有, DOI 10.1186/1744-8069-10-36

Chiharu Kuroki, Maiko Hasegawa-Moriyama, Kohei Godai, Atsushi Yoshikawa, Akira Matsunaga, Takahiro Sato, Yuichi Kanmura, Tomoyuki Kuwaki: Perfusion index as a possible predictor for postanesthetic shivering. *J Anesthesia* 28:19-25, 2014. 査読有, DOI 10.1007/s00540-013-1658-9

Yoshiko Takahashi, Wei Zhang, Kohei Sameshima, Chiharu Kuroki, Ami Matsumoto, Jinko Sunanaga, Yu Kono, Takeshi Sakurai, Yuichi Kanmura, Tomoyuki Kuwaki: Orexin neurons are indispensable for prostaglandin E₂-induced fever and defence against environmental cooling in mice. *J Physiol* 591(22): 5623-5643, 2013. 査読有, DOI 10.1113/jphysiol.2013.261271

Maiko Hasegawa-Moriyama, Tae Kurimoto, Mayo Nakama, Kohei Godai, Masayasu Kojima, Tomoyuki Kuwaki, Yuichi Kanmura: Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist resiglitazone attenuates inflammatory pain through the induction of heme oxygenase-1 in macrophages. *Pain* 154(8): 1402-1412. 2013, 査読有, DOI 10.1016/j.pain.2013.04.039.

Chiharu Kuroki, Yoshiko Takahashi, Youichirou Ootsuka, Yuichi Kanmura, Tomoyuki Kuwaki: The Impact of Hypothermia on Emergence from Isoflurane Anesthesia in Orexin

Neuron-Ablated Mice. Anesthesia and Analgesia 116(5): 1001-1005. 2013, 査読有、DOI 10.1213/ANE.0b013e31828842f0

〔学会発表〕(計 25 件)

Sodemi Ishikawa, Tomoyuki Kuwaki, Hideki Kashiwadani: Central neuronal circuit underlying odor-induced analgesia in mice. SfN 2015/10/17-21, Chicago

Tomoyuki Kuwaki: Orexin neurons serve as a pivotal link between behavior and autonomic functions. ISAN 2015/09/26-29, Stresa, Italy

桑木共之: 睡眠時の呼吸調節について(シンポジウム 27: 睡眠時の自律神経系調節機構について)招待講演、日本睡眠学会第 40 回定期学術集会 7/2,3/2015 栃木県総合文化センター、宇都宮東武ホテルグランデ(栃木県宇都宮市)

Tomoyuki Kuwaki: A pivotal role of orexin (hypocretin) neurons in stress-induced thermogenesis. International Stress and Behavior Society (ISBS) 5th International Regional Neuroscience and Biological Psychiatry Conference (North America) "STRESS AND BEHAVIOR" 7/22-24/2015, Courtyard Miami Downtown Hotel, Miami, FL, USA

山口桂司、二木貴弘、牛飼純平、黒木千晴、桑木共之: 間欠的低酸素刺激はオレキシン神経を活性化する、第 8 回桜ヶ丘地区(基礎系)研究発表会、2015/1/28、鹿児島大学桜ヶ丘キャンパス(鹿児島県鹿児島市)

楠本吉田郁恵、生駒葉子、岩元嘉志、迫はるか、大塚曜一郎、桑木共之: オプトジェネティクスを用いた自律神経機能を制御する神経回路の研究、第 67 回日本自律神経学会総会、招待講演、2014/10/30-31、ラフレさいたま(埼玉県さいたま市)

Shogo Tashiro, Hideki Kashiwadani, Yuichi Kanmura, Tomoyuki Kuwaki: The odor-induced antinociceptive effect is mediated by orexin neurons. 15th World Congress on pain (IASP2014) La Rural Convention Center, Buenos Aires, Argentina 10/6-11/2014

山口蘭、田代章悟、加治屋勝子、上村裕一、桑木共之、柏谷英樹: 視床下部オレキシンニューロンを介した匂い誘発性鎮痛の発現、第 38 回日本神経科学学会、9/11-13/2014、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Tomoyuki Kuwaki: Role of orexin neurons in the regulation of thermogenesis, 5th International Symposium on physiology and pharmacology on temperature regulation (PPTR) 2014, 招待講演、9/7-12/2014, Sukuza, Kruger National Park, South Africa

Hideki Kashiwadani, Shogo Tashiro,

Ran Yamaguchi, Katsuko Kajiya, Yuichi Kanmura, Tomoyuki Kuwaki:

Odor-induced analgesic effect in mice. FENS Forum 2014, 7/5-9/2014, Mico Congress Centre, Milan, Italy

桑木共之: 睡眠・覚醒に伴う呼吸調節の変化、日本睡眠学会第 39 回定期学術集会「からだ丸ごと、睡眠。」7/3-4/2014、徳島県郷土文化会館(徳島県徳島市)

田代章悟、柏谷英樹、米満亨、上村裕一、桑木共之: 嗅覚入力を介した鎮痛効果。第 61 回日本麻酔科学会(2014/5/15-17)パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

長谷川麻衣子、桑木共之、上村裕一: 痛みに対する新たな治療戦略: バイオマーカーから薬物治療、遺伝子、再生治療まで、術後痛と創傷治癒: 酸素センサーとしての TRPA1 をターゲットとした鎮痛と、マクロファージ制御による術後遷延痛の予防。第 61 回日本麻酔科学会(2014/5/15-17)シンポジウムパシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

田代章悟、柏谷英樹、上村裕一、桑木共之: オレキシン神経は嗅覚入力による抗侵害受容作用に参与する。第 91 回日本生理学会大会 2014/3/16-18 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島県鹿児島市)

柏谷英樹、田代章悟、上村裕一、桑木共之: 第 91 回日本生理学会大会合シンポジウム: 基幹脳と生理機能 Odor-induced analgesia in mouse. 第 91 回日本生理学会大会 2014/3/16-18 鹿児島大学郡元キャンパス(鹿児島県鹿児島市)

Youichirou Ootsuka, Kohei Miyata, Yoko Ikoma, Tomoyuki Kuwaki, Akihiro Yamanaka: The contribution of orexin system to integrated ultradian physiological pattern. 2014 Meeting of the Australasian Neuroscience Society, 招待講演、2014/1/28-31 Adelaide, Australia

Yoko Ikoma, Kohei Miyata, Tomoyuki Kuwaki, Youichirou Ootsuka: A role of glutamate co-released from orexin neurons in methamphetamine-induced autonomic physiological response. IUPS2013, 2013/6/21-26, Birmingham, UK

黒木千晴、高橋佳子、上村裕一、桑木共之: オレキシンニューロン欠損による麻酔覚醒の遷延には低体温の影響が大きい。第 36 回日本神経科学大会 2013/06/20-23 国立京都国際会館(京都府京都市)

Chiharu Kuroki, Yoshiko Takahashi, Yuichi Kanmura, Tomoyuki Kuwaki: Impact of hypothermia on emergence from isoflurane anesthesia in orexin neuron ablated mice. EuroAnesthasia 2013, 2013/6/1-4, Barcelona, Spain

黒木千晴、高橋佳子、上村裕一、桑木共之: オレキシンニューロン破壊マウスにおけるイソフルラン麻酔からの覚醒に与える低体温の影響、日本麻酔科学会第 60 回学術集会、

優秀演題、2013/5/23-25、ロイトン札幌（北海道札幌市）

〔図書〕(計 3件)

長谷川麻衣子、岩川昌平、清永夏絵、向原桂香、山田知嗣、齋藤貴幸、松永明、上村裕二：脳波モニタリングと周術期麻酔管理，臨床麻酔・真興交易（株）医薬出版部，Vol.39，No.6，pp.902-906（2015）。

畔柳綾、長田理、松永明、寺師竹郎、上村裕二：全身麻酔中のレミフェンタニルがプロポフェール esTEC（estimated target-effect-site concentration）に及ぼす影響，麻酔・克誠堂出版，Vol.64，No.2，pp.116-122（2015）。

齋藤貴幸、長谷川麻衣子、吉永瞳子、萩原信太郎、迫田雅彦、山元拓哉、上村裕二：高度の変形を有する特発性側湾症手術中に肝挫傷をきたした症例の麻酔経験，麻酔・克誠堂出版，64巻4号437-440，2015。

〔その他〕

ホームページ等

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 侵襲制御学分野ホームページ

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~ana-cm/>

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 統合分子生理学分野ホームページ

<http://www.kufm.kagoshima-u.ac.jp/~physiol/>

6．研究組織

(1)研究代表者

上村 裕一（KANMURA, Yuichi）

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：30211189

(2)研究分担者

桑木 共之（KUWAKI, Tomoyuki）

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：80205260

長谷川麻衣子（HASEGAWA, Maiko）

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：20516637

(3)連携研究者

該当無し

(4)研究協力者

柏谷 英樹（KASHIWADANI, Hideki）

楠本 郁恵（KUSUMOTO, Ikue）

黒木 千晴（KUROKI, Chiharu）

山口 桂司（YAMAGUCHI, Keiji）

田代 章悟（TASHIRO, Shogo）

山口 蘭（YAMAGUCHI, Ran）

加治屋 勝子（KAJIYA, Katsuko）