

○令和2年度奨励研究

「高齢マウスにおける開腹手術後の認知機能についての検討」

医科学センター 教授 田口 典子

1. 研究目的

高齢マウスでは、全身の炎症反応が脳の海馬においてマイクログリアを活性化し、神経炎症を招くことが報告されている。ヒトにおいても、手術による炎症が同様の神経炎症を招くと推測され、術後認知機能障害の一因であると考えられている。マウスで海馬の炎症を抑制する free radical scavengerであるedaravoneの前投与が術後認知機能低下を抑制するという報告がある(1)。しかし、術後の評価時期が短く、長期的な観察が行われていない。ヒトの術後認知機能障害は急性期のみには生じるわけではなく、比較的遅れて(1-3か月後)生じるといわれている。これには初期の炎症の継続、神経新生の慢性的な抑制なども考慮すべきだと考えられる(2)。今回はマウスに疑似開腹手術を施行し、手術28日後の海馬における神経細胞数、マイクログリア、新生神経細胞数などを形態学的に評価する。この研究の特色は、術後認知機能障害における形態学的変化を比較的長期観察することである。

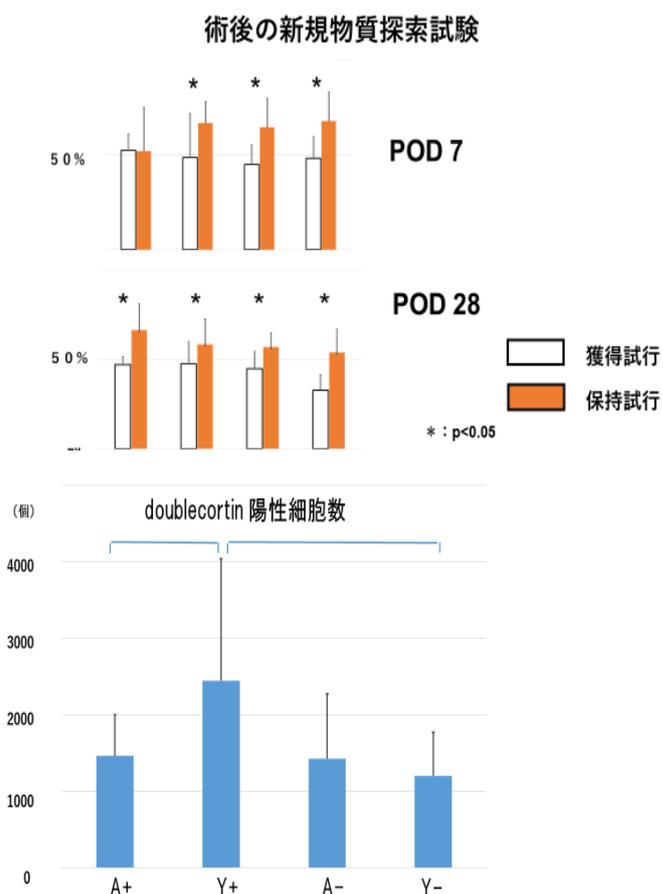
2. 研究方法

① 若齢：Y群(12週)、高齢：A群(72週)のマウス(C57BL/6J、オス)2群を対象とする。それぞれの群を手術群(+)、非手術群(-)に分けた。手術群はセボフルラン2-4%で麻酔し、腹部を消毒、0.2%ロピパカインで浸潤麻酔後、2cmの正中切開を腹部に行う。次に無菌的に小腸を腹腔外に取り出し、3分間用手的にやさしくマッサージを行う。その後閉腹し、回復を確認する。

② 術後の記憶力評価方法は、手術7,28日後に、新奇物体探索試験を用いる。術後28日に組織学的評価のため、マウスの還流固定を実施する。麻酔下で開胸し、左心室から生理食塩水を滴下し、右心房から廃液させた後、4%パラホルムアルデヒドで固定、その後脳組織を摘出する。組織学的評価は海馬における残存神経細胞数、炎症性細胞浸潤の程度、神経新生の程度を免疫染色(Calbindin, Iba-1, doublecortin)、海馬組織の萎縮の程度を評価する。各群の体重変化、新規物質探索時間の変化についてはWilcoxon符号付順位和検定もしくは対応のあるt検定を用い、その他は分散分析後対応のないt検定もしくはWelchのt検定で検討した。

3. 研究結果

各群の症例数はA+, A-, Y+, Y-: 7, 8, 9, 7(匹)の計31匹で検討した。各群の術後7日の体重は両年齢群とも手術群で有意に減少した。(A+: 35.1→31.7g, Y+: 25.3→23.7g)術後6日目のオープンフィールド検査ではA+群でその他の群と比較し有意に活動性が低下していた。術後7日の新規物体認知検査ではA+群のみで障害を認めしたが、28日後には全群で障害を認めなかった。また、手術28日後にはY+群では体重の回復を認めたが、A+群では回復傾向にあったが術前と比較し減少していた。この時点で摘出した海馬において成熟神経細胞を示すcalbindin陽性細胞数には群間差を認めなかった。マイクログリアの標識となるIba-1陽性面積はA-群とY-群で年齢による差を認めたが、術後はその差は明らかでなかった。Y群では手術群で優位に増加した。新生神経細胞の指標となるdoublecortin陽性細胞数はY群において、手術群で増加を認めた。この変化はA群には認めなかった。歯状回におけるアミロイド陽性面積はすべての群で差を認めなかった。



4. 考察（結論）

今回の研究では術後7日の時点では高齢マウスで記憶障害を認めたが、28日後には回復していた。手術による活動量低下の影響も除外できないが、術後の一過性機能障害をとらえた可能性がある。術後28日では機能障害は改善し、この時点ではマイクログリアの浸潤、神経細胞数の減少などの神経炎症の継続を示す形態的所見は検出できなかった。また術後認知機能障害のバイオマーカーの一つと考えられるアミロイドの蓄積にも差を認めなかった。若齢マウスでは手術群で新生神経細胞の増加を認めたが高齢マウスでは認めず、年齢による差異を認めた。手術による海馬の神経炎症は早期の機能障害の時期と関連し、その後形態的には継続しない可能性が示唆された。

5. 成果の発表（学会・論文等、予定を含む）

2021年日本麻酔科学会総会で発表予定

6. 参考文献

- 1) Zhou Y, et al (2020). Eदारavone at high concentrations attenuates cognitive dysfunctions induced by abdominal surgery under general anesthesia in aged mice. *Metabolic Brain Disease* 35: 373-383
- 2) Androsova G, et al (2015). Biomarker of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience* 09 June