



Title 論文題目	Dexmedetomidine ameliorates perioperative neurocognitive disorders by suppressing monocyte-derived macrophages in mice with preexisting traumatic brain injury (デクスメトミジンは外傷性脳損傷既往のマウスの単球由来マクロファージを抑制し周術期認知機能障害を改善する)
Author(s) 著者	木井, 菜摘
Degree number 学位記番号	甲第3145号
Degree name 学位の種別	博士(医学)
Issue Date 学位取得年月日	2021-09-30
Original Article 原著論文	Anesth Analg. 2021 Jul 28
Doc URL	
DOI	10.1213/ANE.0000000000005699
Resource Version	Author Edition

学位論文の内容の要旨

報告番号	甲第 1510 号	氏名	木井菜摘
<p>論文題名</p> <p>デクスメドミジンは外傷性脳損傷既往のマウスの単球由来マクロファージを抑制し周術期認知機能障害を改善する</p>			
<p>研究目的</p> <p>外傷性脳損傷は、脳組織の損傷部位に周術期認知機能障害の発症を誘導する単球由来マクロファージを遊走する。本研究では全身麻酔薬投与前にデクスメドミジンを予め投与することにより、単球由来マクロファージの遊走を抑制し、周術期認知機能障害の発症を抑制すると仮説を立て、立証した。-----</p>			
<p>研究方法</p> <p>単球由来細胞を同定するため GFP (Green fluorescent protein) 陽性トランスジェニックマウスの骨髄細胞を C57BL/6 マウスのオスに骨髄移植し、GFP 陽性キメラマウスを作製する。骨髄移植 4 週後、全身麻酔下に外傷性脳損傷モデルマウスを作製した。受傷 28 日後、2%イソフルラン単独投与またはデクスメドミジン併用投与による全身麻酔を 30 分間試行した。全身麻酔 14 日後、1 日 3 回 3 日間バーンズメイズ試験を行い、空間学習機能を評価した。その後、モデルマウスより脳を採取し、免疫組織学的に海馬に集積する骨髄由来マクロファージの発現量を解析した。また、デクスメドミジンの作用部位である $\alpha 2$ 受容体が骨髄由来マクロファージに発現することを確認した。さらに採取した脳の海馬を用いて分子学的解析を行い、海馬に発現する炎症性サイトカインを解析した (平均 (標準偏差))。-----</p>			
<p>研究成績及び考察</p> <p>行動学的解析により、全身麻酔のみ投与したコントロール群と比較し外傷性脳損傷後全身麻酔を投与された群で認知機能低下が認められた (外傷性脳損傷群 vs. コントロール群: 逃避潜時: 177 (11) sec vs. 100 (66) sec, $P < 0.001$; 探索距離: 666 (376) cm vs. 234 (155) cm, $P < 0.001$; エラー回数: 9.0 (5.3) errors vs. 3.3 (2.2) errors, $P = 0.017$)。一方、デクスメドミジンを全身麻酔時併用投与した (TBI-DEX) 群はコントロール群と有意差がなく、認知機能が維持された。</p> <p>免疫組織学的解析では、外傷性脳損傷群は海馬の単球由来マクロファージの発現が</p>			

優位に増加し (2.6 (1.1)% vs. 0.5 (0.3)%, $P=0.003$)、TBI-DEX 群はコントロール群と比較し発現量に有意差がなかった。また、単球由来マクロファージの走化因子である MCP-1 の発現量は外傷性脳損傷群で有意に多かった ($P=0.007$)。

分子学的解析では、炎症性サイトカインである IL1 β の発現量が外傷性脳損傷群では有意に多かった ($P=0.035$)。

結論

外傷性脳損傷慢性期に、デクスメトミジンをを用い、マクロファージの活性化を抑制し全身麻酔を受けた際に発症する術後認知機能障害を軽減することを検証した。

論文審査の要旨及び担当者

(2021年9月30日授与)

報告番号	甲第 1510 号	氏 名	木井 菜摘
論文審査 担 当 者	主査 山蔭 道明	副査 三國 信啓	
	副査 藤宮 峯子	委員 成松 英智	

論文題名	<p>“Dexmedetomidine ameliorates perioperative neurocognitive disorders by suppressing monocyte-derived macrophages in mice with preexisting traumatic brain injury” 「デクスメドトミジンは外傷性脳損傷既往のマウスの単球由来マクロファージを抑制し周術期認知機能障害を改善する」</p>
結果の要旨	<p>外傷性脳損傷モデルマウスにおいて、周術期認知機能障害の発症に関わる単球由来マクロファージの脳組織の損傷部位への遊走がみられる。本研究では全身麻酔薬投与前にデクスメドトミジンを予め投与することにより、単球由来マクロファージの遊走を抑制し、周術期認知機能障害の発症を予防すると仮説を立て、検証した。その結果、行動学的解析において、全身麻酔のみ投与したコントロール群と比較して、外傷性脳損傷後全身麻酔を投与された群では認知機能低下が認められた。一方、全身麻酔時にデクスメドトミジンを併用投与した(TBI-DEX)群ではコントロール群と有意差がなく、認知機能が維持された。また、免疫組織学的解析では、コントロール群と比較して、外傷性脳損傷群は海馬の単球由来マクロファージの発現が優位に増加したが、TBI-DEX 群はコントロール群と比較して海馬の単球由来マクロファージの発現に有意差はなかった。本研究により、外傷性脳損傷既往モデルマウスにおいて、全身麻酔時にデクスメドトミジンを併用投与すると、単球由来マクロファージの海馬への集積を抑制し、術後認知機能障害を軽減することを明らかにした。</p>