

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10965

研究課題名(和文) 敗血症の予後予測因子と 遮断薬の有効性と機序の解明

研究課題名(英文) Examination about the usefulness and life prognosis factor of the beta blocker in sepsis

研究代表者

岡田 基 (Motoi, Okada)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80431427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：培養心筋芽細胞細胞ではカルベジロールの、抗アポトーシス効果とテロメア長短縮の抑制を確認した。マウスCLP腹膜炎誘発敗血症モデルを用いた実験では、カルベジロール群での心機能低下が抑制効果および生命予後改善効果が示された。カルベジロール群では心筋でのp53の発現低下、pgc-1a, tertの発現増加を認め、さらに、ミトコンドリア機能が改善した。白血球中のテロメアQ-FISH解析でもテロメア長の延長を認めた。以上より、敗血症性心不全の治療において、カルベジロールが心筋ミトコンドリア機能の低下の抑制、心保護作用心臓、エネルギー代謝の改善による生命予後改善効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：we confirmed the effectiveness of the carvedilol for anti-apoptosis and maintain of the telomeric length with the oxidized cultured cardiomyoblast cell. By the experiment using the mouse CLP model, a suppressant effect and a life prognosis improvement effect were shown a cardiac dysfunction in the carvedilol group. We recognized an expression drop of p53 with the myocardium, expression increase of pgc-1a, tert in the carvedilol group, and mitochondria function improved it more. Even telomeric Q-FISH analysis in a white blood cell accepted extension of the telomere length.

In treatment of the heart failure sepsis-related than the above, carvedilol can expect the restraint of the myocardium mitochondria dysfunction, cardioprotection action heart, a life prognosis improvement effect through the improvement of the energy metabolism.

研究分野：心不全

キーワード：心不全 遮断薬 敗血症 テロメア

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染症に起因する全身の炎症反応および多臓器不全にいたる予後不良疾患であるが、病勢は早期と中期によって大きく異なる。その詳細なメカニズムがわからず呼吸循環管理を主体とした対症療法が中心となっている。重症敗血症は特に心機能低下が遷延している症例に多くみられ、そのコントロールは敗血症での救命の鍵となると考えている。

慢性心不全ではすでにエビデンスのあるβ遮断薬が敗血症性心不全に有効であるか否か、議論の分かれるところであるが、一定の効果は報告されている。

2. 研究の目的

敗血症モデルにおいてカルベジロールの有効性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 培養実験 in vitro

マウス心筋芽細胞 H9C12 を培養し、過酸化水素誘発によるアポトーシスの抑制効果を検討した。併せてテロメア長の変化を Q-FISH 法を用いて検討した。

(2) in vivo

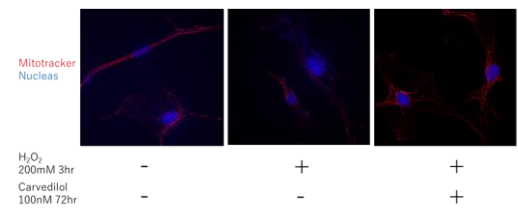
マウス CLP モデル(盲腸結紮穿刺モデル)を作成し、カルベジロール投与の有無による、心機能及び生命予後を評価した。

1週間後の心筋を摘出し、遺伝子発現の差異、ミトコンドリア機能、白血球中のテロメア長を検討した。

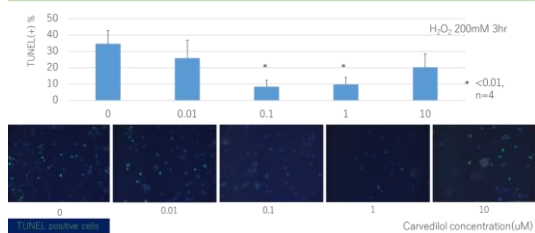
4. 研究成果

(1) 培養心筋芽細胞細胞を用いた実験では、過酸化水素による酸化ストレス刺激でアポトーシスが誘導され、テロメア長が短縮することを確認した。プロプラノロール、カルベジロール、メプロロールの前処理で、アポトーシスの抑制とテロメア長短縮の抑制を確認したが、カルベジロール群でより有効であった。

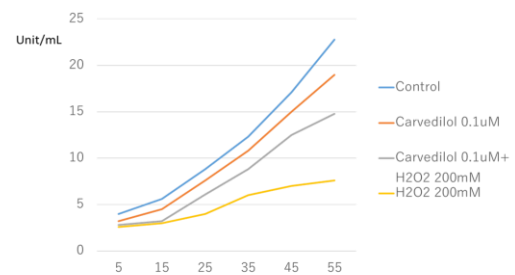
Carvedilol suppressed decrease of mitochondrial number induced by oxidative stress



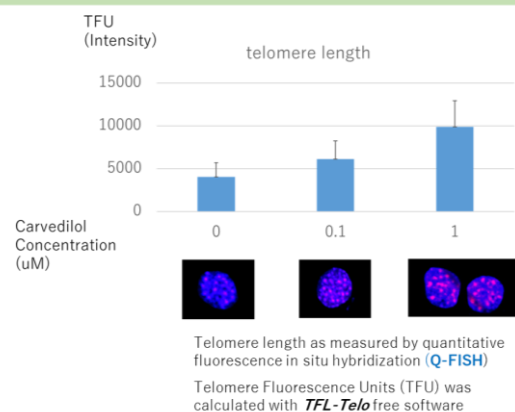
Carvedilol attenuated H₂O₂ induced apoptosis in H9C2 cells

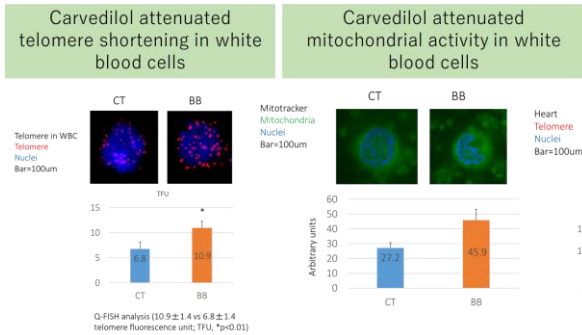


Carvedilol inhibited the reduction of mitochondrial activity caused by the oxidative stress



Carvedilol lengthened telomere

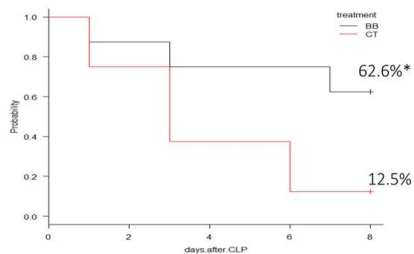




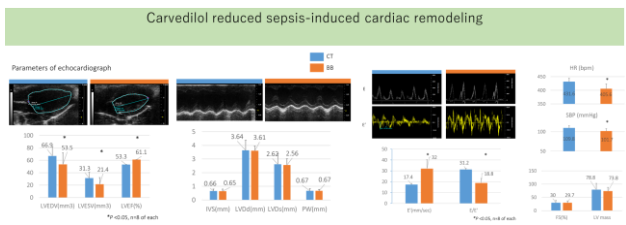
(2) マウスCLP腹膜炎誘発敗血症モデルによるカルベジロールの効果を検討したところ、カルベジロール 1mg/kg連日経口投与により、1週間生命予後が改善した。

連日の心エコー検査では未治療群は心拡大と心機能の低下をきたし、いわゆる敗血症性心筋症の病態を呈するのに対し、カルベジロール群では心機能低下が有意に抑制された。この心機能の低下はCLP作成後72時間でもっとも低下し、カルベジロール群で心機能低下が抑制された。また、2週間にわたり拡張機能は良好であった。

Carvedilol improves prognosis of sepsis



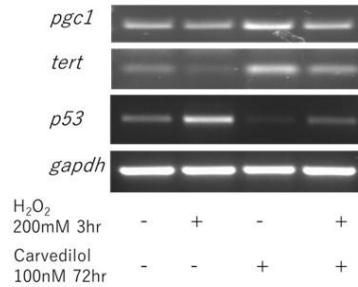
Cumulative survival rate at 7days was analyzed with Kaplan-Meier method *P=0.039, n=8 of each



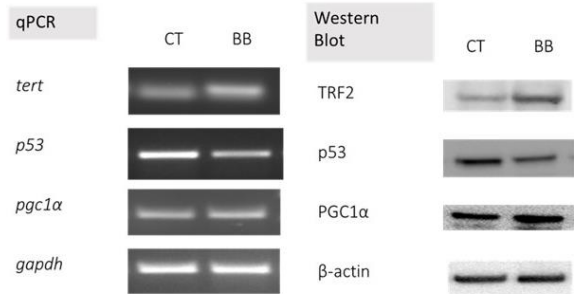
1週間後の白血球のテロメア長を検討したところ、未治療群に比べカルベジロール群でテロメア長短縮が抑制された。また、心筋サンプルを用いた検討では、カルベジロール群でp53の発現低下、pgc-1a, tertの発現増加を認め、老化関連のシグナルであるtelomere-p5

3-pgc-1aを介する効果であることが示唆された。さらに Mito trackerやCytochrome C活性の測定により心筋のミトコンドリア機能が改善することが示唆された。白血球中のテロメアのQ-FISH解析では、カルベジロール群でテロメア長の延長を認めた。

Carvedilol enhanced "telomere-p53-pgc1" pathway



Carvedilol regulates an age-related factor on sepsis



以上の結果より、敗血症性心不全の治療において、カルベジロールが心筋ミトコンドリア機能の低下の抑制、心保護作用心臓、エネルギー代謝の改善による生命予後改善効果が期待できる。

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)
〔学会発表〕(計5件)

- ① 岡田 基 侵襲反応を制御する～基礎研究(臨床への架け橋)「敗血症性心筋症での β 3受容体の役割 日本救急医学会 2017年10月 大阪
- ② Motoi Okada Usefulness of the patch type beta blocker for the rate control of sepsis 日本集中治療学会 2017年3月 札幌
- ③ Yuta Kashiwagi The potential association of previous β -blocker prescription and mortality in patients with sepsis ESICM 欧州集中治療学会 2016年10月3日 Milan, Italy
- ④ Motoi Okada Carvedilol improves prognosis in sepsis-induced cardiomyopathy through the attenuation of telomere shortening ESC ヨーロッパ心臓病学会 2016年08月28日 Rome, Italy
- ⑤ Motoi Okada, Previous prescription of β -blockers reduced mortality among patients for sepsis KSCCM 韓国集中治療学会 日韓合同カンファレンス 2016年4月23日、Seoul, Korea

〔図書〕(計5件)

- ① 岡田 基 循環器内科専門医バイブル 心不全 第4章 Expert Advice 治療薬やデバイスの一歩進んだ使い方・使いこなし方 β 遮断薬 2018年4月1日
- ② 岡田 基 南江堂 高齢者医療ハンドブック 高齢者医療におけるダイバーシティへの対応 第VI章 高齢者の救急疾患: 3:急性心不全 臨床雑誌「内科」121巻4号 2018
- ③ 岡田 基 総合医学社 エキスパートに学ぶショック管理のすべて ショックと β レセプター vol 30, No3, 2018; 451-458
- ④ 岡田 基 中山書店 心不全 2017年 370 ページ

- ⑤ 岡田 基 週刊医学のあゆみ 医歯薬出版株式会社 いま臨床医が知っておくべき高血圧のすべて: エビデンスに基づく降圧療法 β 遮断薬の使い方—高血圧専門医の冷淡さに対する心臓専門医の言い分 Vol260 No5, 2017/2/4 p451-456

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 基 (OKADA, Motoi)
旭川医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 80431427

(2) 研究分担者

柏木 友太 (KASHIWAGI, Yuta)
旭川医科大学・医学部・助教
研究者番号: 70648336

西浦 猛 (NISHIURA, Takeshi)
旭川医科大学・医学部・客員助教
研究者番号: 90567041

藤田 智 (FUJITA, Satoshi)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号: 10173428