

令和元年6月14日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10941

研究課題名(和文) 高血糖による吸入麻酔薬の心保護効果減弱とグルコース輸送体の関連

研究課題名(英文) Association between diminishment of volatile-induced cardioprotective effects and glucose transporter during hyperglycemia

研究代表者

田中 克哉 (TANAKA, Katsuya)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：30263841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：吸入麻酔薬による心筋虚血再灌流傷害に対する保護効果に心筋のグルコース輸送体(GLUT)が関与するか研究を行った。ウサギのin vivo実験で対照群、吸入麻酔薬イソフルランを吸入した群、GLUT4を阻害するリトナビル単独投与群、イソフルランとリトナビルを投与した群の4群で心筋虚血再灌流障害に対する心梗塞サイズを測定した。その結果、イソフルランは有意に心筋梗塞サイズを縮小したが、リトナビル単独群およびイソフルランとリトナビルを投与した群で心筋梗塞サイズは対照群と同等であった。これらから、イソフルランによる心筋保護効果にGLUT4が関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究の結果から、吸入麻酔薬による心筋保護効果の作用機序にグルコース輸送体4を介するグルコースの取り込みが再灌流時に行われることが重要であることが示唆される。吸入麻酔薬の心筋保護効果の作用機序解明は、今後高齢者が増加する日本で周術期の虚血性心疾患の発生を抑制することが可能となり安全な周術期管理を行うことの一つの選択肢となりうる。また、麻酔薬による心筋保護効果の作用機序解明は、周術期の患者管理のみならず、虚血性心疾患を予防するための新薬開発の一助となる可能性も秘めている。

研究成果の概要(英文)：Involvement of glucose transporter-4 (GLUT4) in acute anesthetic preconditioning (APC) is unknown. We tested the hypothesis that inhibition of GLUT4 abolished the myocardial protective effects of acute isoflurane-induced preconditioning. Pentobarbital-anesthetized rabbits were instrumented to measure hemodynamics. All rabbits were subjected to a 30 min coronary artery occlusion followed by 3-h reperfusion. Rabbits were randomly assigned to receive 0.9% saline or the nonselective GLUT4 inhibitor ritonavir in the presence or absence of 1 MAC isoflurane. At the end of each experiments the heart was removed and infarct size was measured. As the results, isoflurane significantly reduced infarct size as compared to control experiments. Ritonavir abolished the cardioprotective effects of isoflurane, while ritonavir alone had no effect on myocardial infarct size. These results suggest that enhanced myocardial glucose uptake through GLUT4 during reperfusion may be an essential part of acute APC.

研究分野：麻酔科学

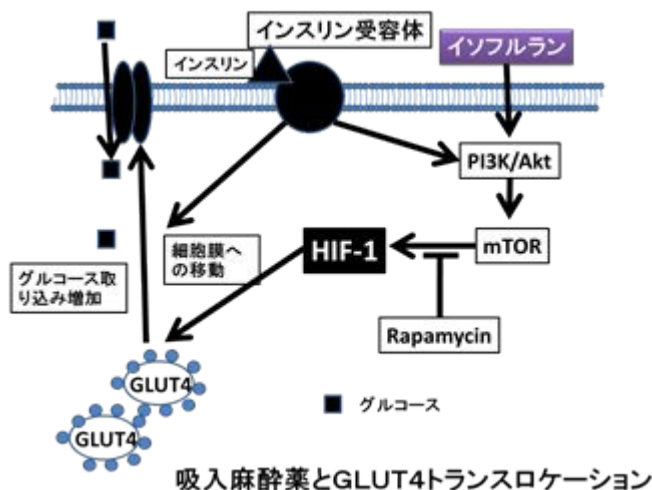
キーワード：吸入麻酔薬 イソフルラン 心筋保護効果 グルコース輸送体 心筋虚血再灌流傷害

1. 研究開始当初の背景

麻酔管理上、虚血性心疾患やリスクを有する患者の周術期心合併症は患者予後にとって大きな問題であり、発生予防とその治療は重要である。特に高血糖や糖尿病患者で予後が悪化することが問題でその発生機序の解明は極めて重要である。

1997年 Kerstenらはイソフルランを心筋虚血再灌流傷害の前に先行投与すると、動物の心筋虚血再灌流モデルで梗塞サイズが有意に減少することを報告した(Kersten JR et al.: Anesthesiology1997: 87:361-70)。我々はその作用機序に Reactive oxygen species (ROS)、Cyclooxygenase-2 の関与など報告してきた。近年では GLUT4 の関与、ミトコンドリア膜透過性遷移孔の糖鎖形成の関与(7)について報告した。

虚血再灌流傷害時に GLUT4 が発現してグルコース取り込みが生じることが、心筋保護効果に關与すること (Raphael J et al.:Anesthesiology 2008: 108;415-25)、低酸素時に様々な遺伝子の転写(Glut も含む)の制御に關する HIF-1 が關与すること(Zhu H et al.:Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014;34: 870-6)が報告され、虚血時にいかに糖を取り込むかが重要であることが示唆される。我々はイソフルランが糖負荷時に膵臓からのインスリン分泌を低下させることを報告した。これらの結果から糖尿病や高血糖時に吸入麻酔薬による心筋保護効果が減弱するのは、心筋へのグルコース取り込みが障害されている可能性のためと考えられる。



また、インスリンは高血糖状態でも心筋保護効果を発揮することも示されていて、これは図に示すようにインスリンの刺激により細胞内にグルコースが流入することに起因しているかもしれない。本研究では高血糖状態、糖尿病で吸入麻酔薬およびインスリンの投与がグルコースの細胞内取り込みを誘発し心筋保護効果を発揮するか研究したい。本研究の結果は、将来の治療方針の戦略を立てる上で重要な要因になる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では糖尿病および非糖尿病動物で吸入麻酔薬が心筋虚血再灌流傷害に対して GLUT4 を中心とした心筋の糖利用の作用機序を比較する。同時に GLUT4 を活性化するインスリンの影響も調査する。

3. 研究の方法

ウサギの in vivo 実験で対照群、吸入麻酔薬イソフルランを吸入した群、GLUT4 を阻害するリトナビル単独投与群、イソフルランとリトナビルを投与した群の 4 群で心筋虚血再灌流障害に対する心梗塞サイズを測定した。具体的には以下の通りである。

(1) 13 週齢オス日本白色種ウサギの耳静脈からペントバルビタール 30mg/kg を投与し、入眠確認後、気管切開、人工呼吸を行う。

(2) 右内頸静脈と右内頸動脈に輸液および薬剤投与のためと動脈圧測定用のカテーテルをそれぞれ挿入する。

(3) 左開胸をして心膜を切開し、冠動脈左前下行枝の枝に 4-0 絹糸をかけ、冠動脈閉塞と再灌流が行えるようにする。

(4) 全てのウサギは 30 分間の冠動脈閉塞と 3 時間の再灌流を施し、最後に冠動脈を再び閉塞する。Evans blue dye を静脈内投与し冠動脈

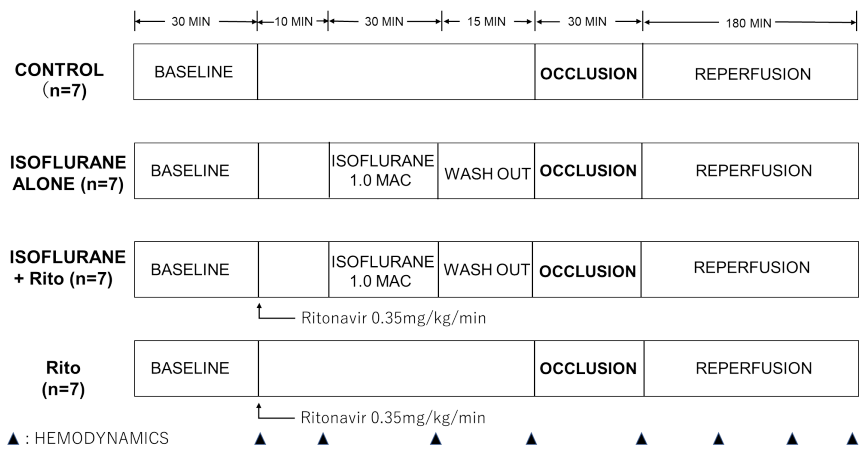


Figure1. experimental protocol

灌流域と非灌流域を区別して心臓を迅速に取り出し心筋の灌流域と非灌流域を分離しスライスする。

(5) TTCにて染色を行い心筋梗塞サイズを測定する。

(6) 実験のプロトコールは図の通りである。

4. 研究成果

図に示すように、イソフルランは有意に心筋梗塞サイズを縮小したが、リトナビル単独群およびイソフルランとリトナビルを投与した群で心筋梗塞サイズは対照群と同等であった。これらから、イソフルランによる心筋保護効果に GLUT4 が関与することが示唆された。この研究の結果から、吸入麻酔薬による心筋保護効果の作用機序にグルコース輸送体 4 を介するグルコースの取り込みが再灌流時に行われることが重要であることが示唆される。吸入麻酔薬の心筋保護効果の作用機序解明は、今後高齢者が増加する日本で周術期の虚血性心疾患の発生を抑制することが可能となり安全な周術期管理を行うことの一つの選択肢となりうる。また、麻酔薬による心筋保護効果の作用機序解明は、周術期の患者管理のみならず、虚血性心疾患を予防するための新薬開発の一助となる可能性も秘めている。

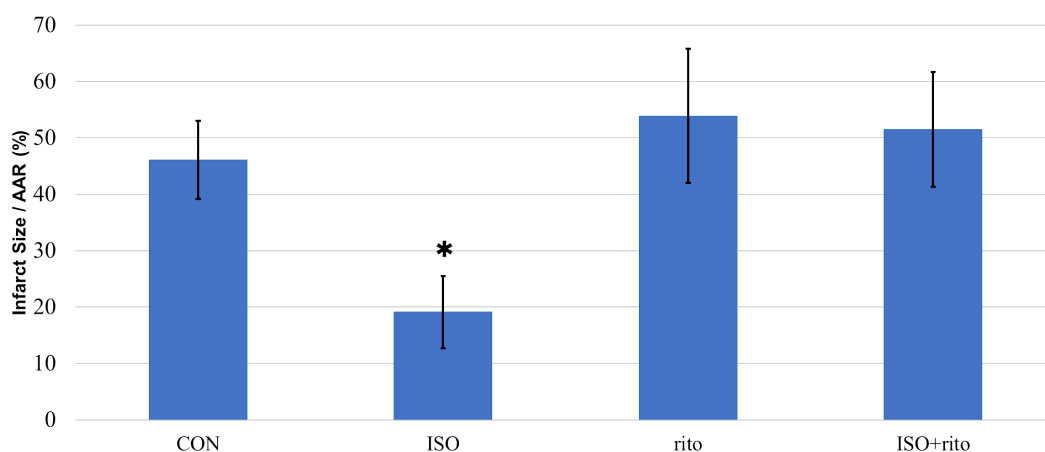


Figure2. Myocardial Infarct size expressed as a percentage of the area at risk (AAR)

CON=control ; ISO=isoflurane ; Rito=ritonavir

*Significantly different from control (P<0.05).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 7 件)

1 Shiho Satomi, Kazumi Takaishi, Shinji Kawahito, Hiroshi Kitahata, Katsuya Tanaka, Hiroyuki Kinoshita. The role of f-actin constitution in oxidative stress caused by high glucose in the human artery. American Society of Anesthesiologists 2018 Annual Meeting 2018.10.16 San Francisco

2 Takuro Oyama, Yuta Uemura, Nami Kakuta, Yasuo M. Tsutsumi, Katsuya Tanaka. Glucose transporter-4 mediates acute isoflurane-induced preconditioning in vivo rabbits. American Society of Anesthesiologists 2018 Annual meeting 2018.10.16 San Francisco

3 堤保夫 田中克哉 心筋の虚血再灌流におけるシグナル伝達と細胞機能 日本麻酔科学会第 64 回学術集会 2017.6.8 神戸市

4 田中克哉 角田奈美 酒井陽子 堤保夫 あなたの前身安推方法の選択の根拠は? TIVA or 吸入麻酔 臓器保護の観点から 日本麻酔科学会第 64 回学術集会 2017.6.8 神戸市

5 田中克哉 周術期心筋保護ストラテジー 日本臨床麻酔学会第 36 回大会 2016.11.5 高知市

6 堤保夫 香留希実子 濱口英佑 酒井陽子 北畑洋 田中克哉 イソフルランによる心筋保護作用はSirtによるOpa-1制御を介する 日本麻酔科学会第63回大会 2016.5.26 福岡市

7 堤保夫 香留希実子 笠井飛鳥 濱口英佑 酒井陽子 田中克哉 侵襲時の代謝破綻と糖代謝の影響 日本麻酔科学会第63回大会 2016.5.26 福岡市

〔図書〕(計 1 件)

1 田中克哉 麻酔科 クリニカルクエスション 101

Chapter 3 麻酔全般

Q25 揮発性吸入麻酔薬の心筋保護作用(プレ、ポストコンディショニング)とはどのようなものか? 編集 稲田英一 56-58 頁 2016年5月30日 発行 ISBN978-4-7878-2218-5
診断と治療社

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://tokudaimasui.jp/>
6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：堤 保夫

ローマ字氏名：(**Yasuo M., Tsutsumi**)

所属研究機関名：徳島大学

部局名：大学院医歯薬学研究部(医学域)

職名：准教授

研究者番号(8桁)：90523499

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。