

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08885

研究課題名(和文)熱中症における血管内皮障害とその治療法の探索

研究課題名(英文)Vascular endothelial dysfunction and their treatments in heat stroke

研究代表者

中島 芳樹 (NAKAJIMA, YOSHIKI)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：00252198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年地球温暖化とその対策が地球規模で論じられているが、それに伴い我が国でも熱中症の患者数は年々増加している。特に重症の熱中症では現在のところ対症療法しか方策はなく、致死率も高いため有効な治療法の探索は喫緊の課題である。我々はラットの熱中症モデルを開発し、多臓器不全に至る原因の一端が敗血症と同様の血管内皮障害であることを報告した。今回の研究では強力な還元物質である水素ガスに注目し、水素が血管内皮の保護作用を有するかを調べた。機序を明らかにするまでには至っていないが、水素ガスは血管内皮障害を抑制し、ラット生存率を改善した。熱中症の新たな治療法の開発につながる成果を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

年々増加する熱中症患者に対する有効な治療法を開発することは一時的な症状の緩和だけでなく、その後のQOLにも大きな影響を及ぼす。熱中症は高齢者にも重篤な症状をもたらすだけでなく、炎天下のスポーツや車内の滞在時でも発症するため若年者にも影響が大きい。我々の講座における熱中症に対する研究成果は有効な治療法の確立に役立つ可能性があり、また新しい適応にも道を開くものである。

研究成果の概要(英文)：In recent years, global warming and its countermeasures have been discussed on a global scale. The number of heat stroke patients is increasing year by year in Japan as well. Especially for severe heat stroke, there is currently only symptomatic treatment in the intensive care unit, and the mortality is high, so the search for an effective treatment is an urgent issue. We have previously developed a rat heat stroke model and reported that vascular endothelial damage was one of the causes leading to organ failure, and that electron microscopic images in heat stroke were similar to these in sepsis. Furthermore, it was shown that vascular endothelial damage was suppressed by dexmedetomidine, which is used for sedation in the intensive care unit. In this study, although the mechanism has not been clarified yet, it was confirmed that hydrogen gas has an effect of suppressing vascular endothelial damage. We obtained results that led to the development of new treatments for heat stroke.

研究分野：麻酔学

キーワード：熱中症 血管内皮 シンデカン 水素 ラット

## 1. 研究開始当初の背景

近年地球温暖化とその対策が地球規模で論じられているが、それに伴い我が国でも熱中症の患者数は年々増加している。特に重症の熱中症では現在のところクーリングをはじめとする対症療法しか方策はなく、致死率も高いため有効な治療法の探索は喫緊の課題である。

我々はラットの熱中症モデルを高温多湿環境を人工的に作ることで開発に成功し、そのモデルを用いて血管内皮および臓器障害の研究を行っている。昨年度までに我々は集中治療で鎮静目的に使用されるデクスメトミジンに抗炎症作用があることに注目し、熱中症モデルで血管内皮にどのような変化が起こっているかを研究した。血管内皮にはその表面にグリコカリックスと呼ばれる構造物があり、血管透過性の調節や凝固反応、炎症反応など多彩な機能を有することが知られている。グリコカリックスは敗血症や虚血再灌流などで傷害されるが、デクスメトミジンによる抗炎症作用は熱中症でも血管内皮の傷害を軽減する効果があることを見出した。

## 2. 研究の目的

デクスメトミジンによる血管内皮障害の低減がどのようなメカニズムによるかは不明である。抗炎症作用には副交感神経を介するものや活性酸素などの ROS (reactive oxygen species) の除去によるものが考えられる。我々はその強力な還元作用が近年注目されている水素ガスをラット出血性ショックモデルに用い、水素の吸入がショックの低減につながり、さらに濃度の差により治療効果に違いがあること、さらに血管内皮の保護作用があることを見出している。そのため病態が類似している熱中症に対して水素ガスの適用が死亡率の低減に寄与するか、また水素吸入が血管内皮障害に出血性ショック同様に何らかの影響を与えるかをラット熱中症モデルを用いて調べた。

## 3. 研究の方法

98匹のウィスターラットに熱射病を誘発するために環境温 40°C湿度 60%の条件に設定された自作チャンバーを使用した。加熱プロセスを経た麻酔ラットを1時間安定化させ、sham 群、非熱中症+水素 2%吸入群、熱中症+0% (非吸入群)、2%、または 4%の水素ガスを吸入させる群の 5群に分け、実験が終了するまでそれぞれその条件を維持した。90分後の生存率の評価に加えて血液サンプルおよび左心室壁の心筋組織を収集して心筋の毛細血管内のグリコカリックスを観察し、グリコカリックスの傷害の程度(厚み)と傷害に関連するバイオマーカーとして syndecan-1、TNF $\alpha$ などを評価した。また消化管における血管透過性を比較するために FITC-dextran を用いて水素投与または非投与群でその効果を比較検討した。

## 4. 研究成果

熱中症の導入により sham 群および非熱中症群を除く 3つの群で血圧は低下し、ショックを呈した。水素 2%吸入群では 90 分後の生存率は 71.4%であったのに対し、水素 4%群、水素非吸入群ではそれぞれ 14.3%および 0%と有意に 2%吸入群で改善していた。グリコカリックスの崩壊産物であるシンデカン 1 も 2%吸入群で熱中症群に比較して有意に低値を示した。心筋毛細血管内皮の電子顕微鏡下の観察でも水素吸入群でグリコカリックスの厚

みは保たれており、水素吸入が血管内皮保護につながることを示唆された。腸管における血管からの dextran の透過性の亢進は熱中症群で sham 群および水素 2% 吸入群に比較して有意に高かった（熱中症群  $53.5 \pm 13.4$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、sham 群  $16.9 \pm 2.6$ 、2% 吸入群  $17.3 \pm 6.0$ 、 $p < 0.05$ ）。

水素の吸入は近年脳蘇生や臓器保護の観点から注目されており、医療における様々な用途が期待されている。今回の我々の研究から熱中症の重症化を防ぐ目的で臨床応用できる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 T Sato, Mimuro S, Katoh T, et al.	4. 巻 34
2. 論文標題 1.2% Hydrogen gas inhalation protects the endothelial glycocalyx during hemorrhagic shock: a prospective laboratory study in rats.n a rat heatstroke model.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 268-275
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-020-02737-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小林健輔、御室総一郎、中島芳樹	4. 巻 43
2. 論文標題 【臨床麻酔誌上セミナー'19】 血管内皮グリコカリックスを考慮した周術期管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 271-279
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi K, Mimuro S, Sato T, Kobayashi A, Kawashima S, Makino H, Doi M, Katoh T, Nakajima Y	4. 巻 32(6)
2. 論文標題 Dexmedetomidine preserves the endothelial glycocalyx and improves survival in a rat heatstroke model.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of anesthesia	6. 最初と最後の頁 880-885
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-018-2568-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sato T, Mimuro S, Nakajima Y, et al.
2. 発表標題 1.2% Hydrogen gas inhalation protects the endothelial glycocalyx during hemorrhagic shock.
3. 学会等名 KoreAnesthesia 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sang Kien Truong, 御室総一郎、中島芳樹
2. 発表標題 Inhalation hydrogen improves survival rate in rat heat stroke model.
3. 学会等名 日本医療ガス学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------