

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08921

研究課題名(和文)敗血症性心筋障害におけるアポトーシスの制御とGLP-1受容体の役割解明

研究課題名(英文)Control of apoptosis in septic cardiomyopathy and elucidation of the role of GLP-1 receptor

研究代表者

吉富 修 (YOSHITOMI, Osamu)

長崎大学・病院(医学系)・准教授

研究者番号：30380926

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)：動物の全身麻酔下生体循環不全モデルを用いて、集中治療で使用する鎮静薬や循環作動薬、糖尿病治療薬の重症病態に対する保護作用およびその機序について検討を行った。

GLP-1受容体作動薬は心筋虚血再灌流後の収縮能の回復を改善させることが示唆された。SGLT1阻害はp-AMPKの抑制を介してIPCによる心保護効果を減弱させるが、SGLT2阻害薬は心保護効果に影響を与えない。またホスホジエステラーゼ阻害薬による心保護効果はSGLT1阻害の影響を受けないことが示唆された。2受容体作動薬はエピネフリンと比較して蘇生成功後の血行動態を安定させ、心拍出量を改善させ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

敗血症や心肺蘇生後など集中治療を要する重症患者の死亡率は、集中治療医学の著しい進歩にもかかわらず、依然として高い。重症患者の循環動態は心筋収縮および拡張障害を伴い、その結果として臓器障害のリスクを増加させる。心筋収縮および拡張障害に対する効果的な保護治療を施すことは、予後改善にも繋がる。

一方、実際の臨床における集中治療では、鎮静薬や循環作動薬、糖尿病治療薬など多くの薬剤を使用しているのが現状である。より臨床に即した動物の全身麻酔下生体モデルを用いること、また各病態における各種薬剤の保護作用およびその機序について検討することにより、集中治療における適切な薬剤選択を可能とする。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the protective effects and mechanisms of sedatives, circulatory agonists, and diabetes treatments used in intensive care using a biocirculatory insufficiency model under general anesthesia of animals.

It was suggested that pre-ischemic or post-reperfusion intravenous administration of GLP-1 receptor agonists improves the recovery of contractility after myocardial ischemia-reperfusion in pigs. SGLT1 inhibition diminishes the cardioprotective effect of IPC through suppression of p-AMPK, whereas SGLT2 inhibitors do not affect the cardioprotective effect. It was also suggested that the cardioprotective effect of phosphodiesterase inhibitors is not affected by SGLT1 inhibition. It was suggested that 2 receptor agonists stabilize hemodynamics after successful resuscitation and improve cardiac output compared to epinephrine.

研究分野：麻酔科学

キーワード：集中治療 心筋虚血 GLP-1受容体 SGLT2阻害薬 2受容体作動薬

1. 研究開始当初の背景

敗血症や心肺蘇生後など集中治療を要する重症患者の死亡率は、集中治療医学の著しい進歩にもかかわらず、依然として高い。重症患者の循環動態は心筋収縮および拡張障害を伴い、その結果として臓器障害のリスクを増加させる。心筋収縮および拡張障害に対する効果的な保護治療を施すことは、予後改善にも繋がる。

一方、実際の臨床における集中治療では、鎮静薬や循環作動薬、糖尿病治療薬など多くの薬剤を使用しているのが現状である。より臨床に即した動物の全身麻酔下生体モデルを用いること、また各病態における各種薬剤の保護作用およびその機序について検討することにより、集中治療における適切な薬剤選択を可能とする。

2. 研究の目的

本研究では動物の全身麻酔下生体循環不全モデルを用いて、集中治療で使用する鎮静薬や循環作動薬、糖尿病治療薬の重症病態に対する保護作用およびその機序について検討を行った。

3. 研究の方法

(1)心筋虚血再灌流傷害に対する GLP-1 受容体作動薬の保護効果の検討

ブタの心筋虚血再灌流傷害モデルを用いて、GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの虚血前または虚血後投与が心筋虚血再灌流傷害からの回復に与える影響について検討した。ブタをリラグルチド虚血前投与群 (A 群:n=8) 再灌流後投与群 (B 群:n=8) 対照群 (C 群:n=8) に分け比較検討を行った。A 群は虚血 30 分前に B 群は再灌流 1 分後にリラグルチド 7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した。ブタは α -クロラロースとフェンタニルで麻酔後に胸骨を切開し心臓を露出し、頸動脈 - 左前下行枝バイパスを作製した。心筋虚血再灌流傷害は左前下行枝灌流領域の 12 分間虚血、90 分間の再灌流で作製した。心筋収縮能として、虚血再灌流部位に植え込んだ一対の超音波クリスタルを用いて局所心筋短縮率 (%SS) を評価した (図 1)。

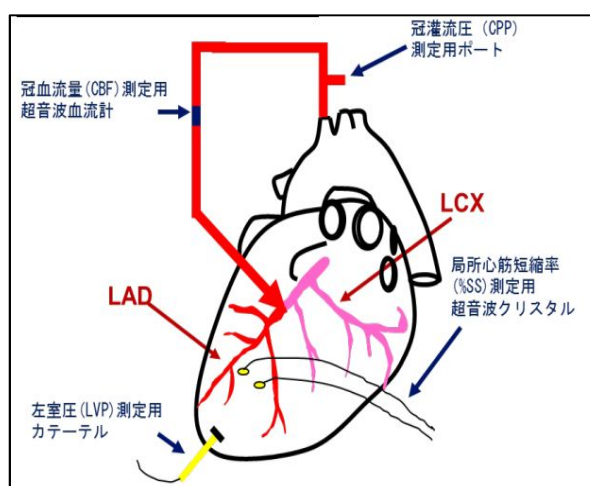


図 1 心筋虚血再灌流モデル

(2)SGLT 阻害が心筋の虚血および薬理的プレコンディショニングに与える影響

SGLT1 阻害薬と臨床投与量の SGLT2 阻害薬が虚血プレコンディショニング (IPC) による心筋保護効果に及ぼす影響と、ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬オルプリノン (Olp) の薬理的プレコンディショニングに対する SGLT1 阻害の影響について検討した。SD ラットにペントバルビタール腹腔内投与にて麻酔後、右内頸静脈に薬剤投与用静脈ルートを確保、右内頸動脈に圧トランスデューサーカテーテルを留置、生体監視装置を用いて動脈圧および心拍数を経時的に測定する。冠動脈左前下行枝を 30 分間閉塞後に再灌流を 2 時間行い、心筋虚血再灌流モデルを作成した。再灌流の後、冠動脈を再び閉塞した状態でパテントブルーダイを心腔内に投与し虚血危険領域を明らかにした状態で心臓を取り出し凍結保存。その後心筋切片を TTC 染色にて染色し 梗塞領域を明らかにして、梗塞領域と虚血危険領域の面積比を求め各群間において比較する。

心筋虚血前に生理食塩水を投与する Con 群、5 分 \times 3 回の IPC を施行する IPC 群、IPC 前に SGLT1 阻害薬であるフロリジン (Phi) 0.15 mg/kg を投与する Phi 群、IPC 前に SGLT2 阻害薬であるトホグリフロジン (Tof) 1.2 mg/kg を投与する Tof 群、Olp 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与する Olp 群、Olp 投与前に Phi を投与する Olp+Phi 群の 6 群 (それぞれ n=7) で比較検討した。また IPC 群と Phi 群で心筋の p-AMPK を比較した (図 2)。

(3)蘇生後心筋障害に対する β_2 受容体作動薬の保護効果の検討

ブタの心肺蘇生モデルを用いて、集中治療で鎮静薬として使用される選択的 β_2 受容体作動薬デクスメトミジンの蘇生時投与 (DEX 群) が蘇生成功後の循環動態に与える影響についてエピネフリン (EPI 群) と比較検討した。麻酔したブタを開胸し、ペーシングを用いて心室細動を誘発し、そのまま 6 分間放置、その後 2 分間の心肺蘇生施行後、除細動施行。心拍再開後 3 時間循環動態を観察した。DEX 群 (n=5) はデクスメトミジン 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、EPI 群 (n=5) はエピネフリン 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ をそれぞれ蘇生開始時に静注した。スワンガンツカテーテルおよび左室圧カテーテルを用いて循環動態を評価した (図 3)。

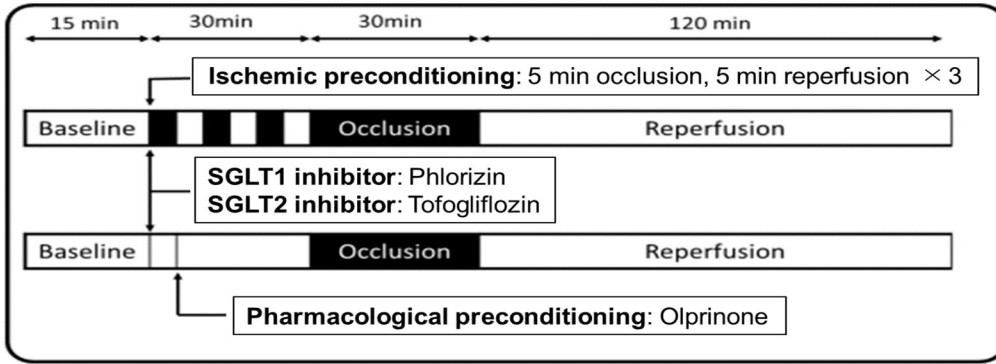


図2 プロトコール

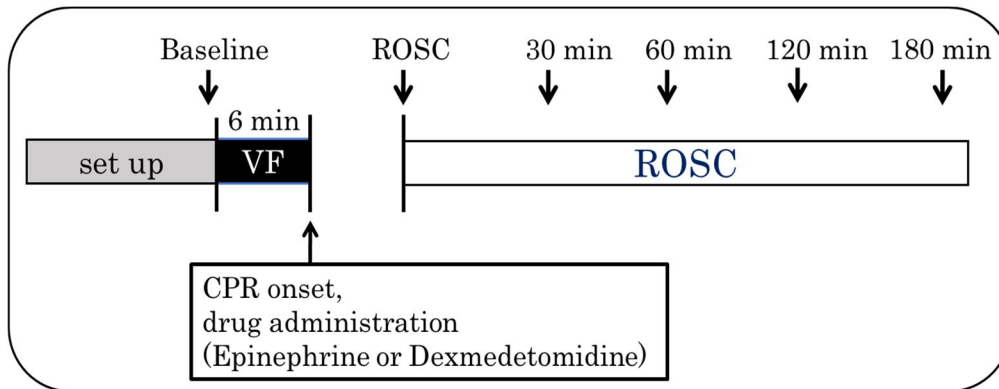


図3 プロトコール

4. 研究成果

(1)再灌流後60分、90分後の%SSがC群の40%、43%に対しA群では64%、79%、B群では62%、75%とA群とB群で有意に改善を認めた。群間で血糖値に有意差を認めなかった。GLP-1受容体作動薬リラグルチドの虚血前または再灌流後静脈投与はブタの心筋虚血再灌流後の収縮能の回復を改善させることが示唆された(図4)。この成果を日本麻酔科学会第65回学術集会で発表した。

GLP-1の心筋虚血再灌流傷害に対する薬理的プレ及びポストコンディショニング効果が示唆されたことにより、GLP-1受容体作動薬は糖尿病患者の周術期の心筋虚血に対して安全で効果的な治療法の選択肢のひとつになると考えられる。また短期的な投与で心保護効果を楽しめるとなればその利用範囲は広がり、その使用は糖尿病患者に限定するものではないと思われる。

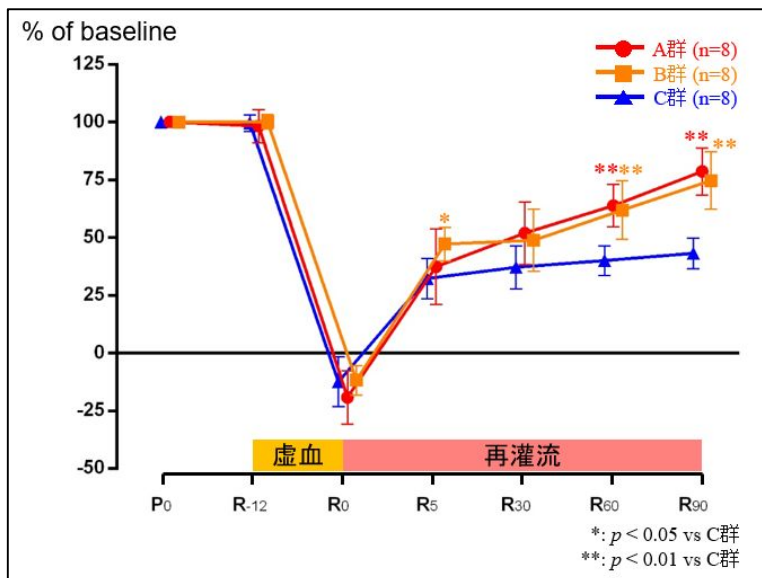


図4 局所心筋短縮率

(2)虚血リスク領域に対する心筋梗塞領域の割合(%)は IPC 群(23.2±2.5)、Tof 群(24.2±2.5)、Olp+Phi 群(28.5±10.1)、Olp 群(24.0±6.2)で、Con 群(47.9±8.8)と比較し有意に低値であった(p<0.05)が、Phi 群(44.2±9.3)は Con 群と比較し有意差を認めなかった。Phi 群の p-AMPK 量は IPC 群と比較し低値であった。SGLT1 阻害は p-AMPK の抑制を介して IPC による心保護効果を減弱させるが、臨床投与量の SGLT2 阻害薬は心保護効果に影響を与えない。Olp による心保護効果は SGLT1 阻害の影響を受けない。以上のことが示唆された(図 5)。この成果を日本麻酔科学会第 67 回学術集会で発表した。

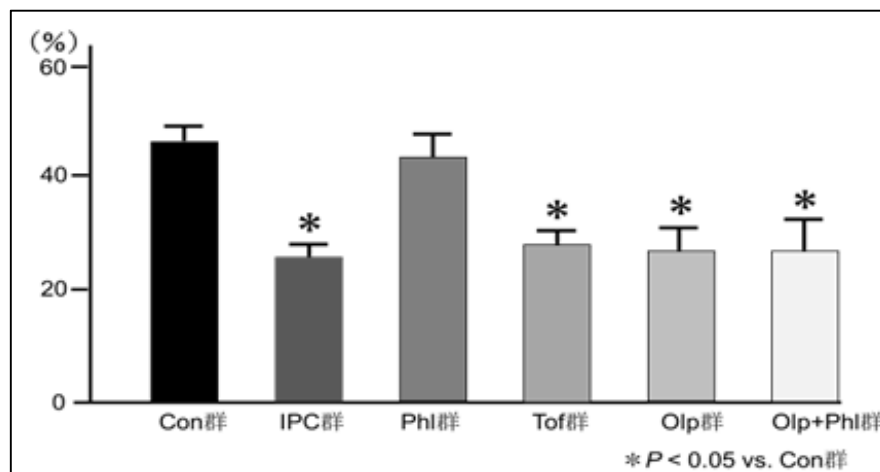


図 5 心筋梗塞領域

(3)DEX 群、EPI 群ともに蘇生に関わる CPR 時間および除細動回数に有意差はなかった。DEX 群は EPI 群と比較して蘇生成功後の心拍数が有意に低かった。心室細動誘発前と蘇生成功 3 時間後の心拍出量は DEX 群が有意に改善を認めた。ブタの心肺蘇生モデルにおいて、デクスメトミジンはエピネフリンと比較して蘇生成功後の血行動態を安定させ、心拍出量を改善させることが示唆された(表 1)。この成果を第 41 回日本循環制御医学会総会学術集会で発表した。

	Baseline	ROSC			
		30 min	60min	120 min	180 min
HR (beats/min)					
EPI群	76±14	145±14*	150±15*	144±8*	134±18*
DEX群	80±14	100±19#	106±21#	104±17#	107±18#
mAP (mmHg)					
EPI群	91±17	76±13	79±11	88±9	85±11
DEX群	98±11	76±8	82±11	92±15	98±12
LVEDP (mmHg)					
EPI群	10.4±2.9	14.3±3.9	13.9±4.1	14.2±3.8	14.1±3.1
DEX群	8.8±2.5	10.7±3.8	10.7±4.4	10.9±4.7	11.6±4.1
LVdP/dt_{max} (mmHg/s)					
EPI群	2145±463	1491±550*	1669±547*	1741±590*	1781±452*
DEX群	2591±244	1323±162*	1604±120*	1884±201*	1978±479*
CO (L/min)					
EPI群	3.75±0.76	2.29±0.34*	2.47±0.26*	2.56±0.23*	2.61±0.35*
DEX群	3.92±0.82	2.34±0.79*	2.86±0.97*	3.18±0.83*#	3.45±0.99*#
SV (mL)					
EPI群	49.7±9.3	15.1±2.5*	16.1±2.0*	17.6±1.8*	18.3±1.9*
DEX群	44.8±9.2	23.1±7.2*	24.5±7.9*	29.9±7.8*#	30.9±8.5*#

Values are mean ± SEM. *P<0.05 vs. Baseline #P<0.05 vs. EPI

表 1 血行動態

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Shiraishi Saki, Cho Sungsam, Akiyama Daiji, Ichinomiya Taiga, Shibata Itsuko, Yoshitomi Osamu, Maekawa Takuji, Ozawa Eisuke, Miyaaki Hisamitsu, Hara Tetsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Sevoflurane has postconditioning as well as preconditioning properties against hepatic warm ischemia?reperfusion injury in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 390 ~ 398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02642-4	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 中尾 秋葉, 吉崎 真依, 柴田 伊津子, 吉富 修, 前川 拓治, 原 哲也	4. 巻 39
2. 論文標題 人工心肺下の肝臓摘出と自家移植を必要とした下大静脈原発性平滑筋肉腫切除術の周術期管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 26 ~ 31
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 Sekino Motohiro, Okada Kyoko, Funaoka Hiroyuki, Sato Shuntaro, Ichinomiya Taiga, Higashijima Ushio, Matsumoto Shuhei, Yoshitomi Osamu, Eishi Kiyoyuki, Hara Tetsuya	4. 巻 255
2. 論文標題 Association between Enterocyte Injury and Mortality in Patients on Hemodialysis Who Underwent Cardiac Surgery: An Exploratory Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Surgical Research	6. 最初と最後の頁 420 ~ 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jss.2020.05.091	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 Ichinomiya Taiga, Murata Hiroaki, Sekino Motohiro, Sato Shuntaro, Higashijima Ushio, Matsumoto Shuhei, Ishizaki Hironori, Yoshitomi Osamu, Maekawa Takuji, Eguchi Susumu, Hara Tetsuya	4. 巻 5
2. 論文標題 Postoperative coagulation profiles of patients undergoing adult-to-adult living donor liver transplantation: A single-center experience	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transplantation Reports	6. 最初と最後の頁 100037 ~ 100037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tpr.2019.100037	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 Ichinomiya Taiga, Murata Hiroaki, Sekino Motohiro, Yokoyama Haruka, Ogami-Takamura Keiko, Higashijima Ushio, Ashizawa Nobuyuki, Izumikawa Koichi, Machino Ryusuke, Matsumoto Keitaro, Nakaji Shun, Yoshitomi Osamu, Hara Tetsuya	4. 巻 10
2. 論文標題 Tracheobronchial Stent Insertion Under Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in a Patient With Coronavirus Disease 2019	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1053/j.jvca.2021.09.009	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 柴田伊津子, 横山明弘, 横山陽香, 一ノ宮大雅, 吉富修, 三浦崇, 江石清行, 原哲也	4. 巻 42
2. 論文標題 低侵襲心臓手術における腓腹筋局所酸素飽和度と blood volume index の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 循環制御	6. 最初と最後の頁 100~104
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 岩崎直也, 辻史子, 東島潮, 村田寛明, 吉富修, 原哲也	4. 巻 41
2. 論文標題 張相肥大型心筋症患者に対するロボット支援根治的膀胱全摘除術の麻酔経験	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 457~462
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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 柴田伊津子, 吉富修, 石崎泰令, 前川拓治, 原哲也
2. 発表標題 GLP-1受容体作動薬リラグルチドの虚血前または再灌流後投与は プタのスタン心筋からの回復を改善させる
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三尾友理, 前川拓治, 田口美弥子, 矢野倫太郎, 山下和範, 吉富修, 長谷敦子, 原 哲也
2. 発表標題 敗血症性ショックを呈した下降性壊死性縦隔炎 2 例の麻酔経験.
3. 学会等名 日本蘇生学会第37回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口美弥子, 吉富修, 三尾友理, 矢野倫太郎, 山下和範, 前川拓治, 長谷敦子, 原 哲也
2. 発表標題 妊娠後期に発症した難治性心房細動の一例
3. 学会等名 日本蘇生学会第37回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江頭崇, 一ノ宮大雅, 村田寛明, 吉富修, 前川拓治, 原哲也
2. 発表標題 SGLT阻害がラット心の虚血および薬理的プレコンディショニングに与える影響
3. 学会等名 日本麻酔科学会第67回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉富修, 一ノ宮大雅, 原哲也
2. 発表標題 蘇生後心筋障害に対するデクスメトミジンの効果—豚の心肺蘇生モデルを用いた検討—
3. 学会等名 第41回日本循環制御医学会総会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子翔平, 森本崇之, 一ノ宮大雅, 吉富修, 原 哲也
2. 発表標題 経カテーテル大動脈弁植込術後のせん妄発生に対するレミマゾラムの影響 後方視コホート研究
3. 学会等名 第25回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森本崇之, 吉富修, 金子翔平, 一ノ宮大雅, 原哲也
2. 発表標題 MEPモニタリング下の脳動脈瘤クリッピング術におけるレミマゾラムの使用経験
3. 学会等名 第25回日本神経麻酔集中治療学会
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	関野 元裕 (sekino motohiro) (40380927)	長崎大学・病院(医学系)・准教授 (17301)	

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
---------	---------