

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09338

研究課題名（和文）敗血症性心筋症の病態生理学的解明およびカテコラミン類修飾作用の研究

研究課題名（英文）Pathophysiological elucidation of septic cardiomyopathy and study of catecholamine modifying action

研究代表者

畠山 登（HATAKEYAMA, NOBORU）

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：70251907

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）：感染による炎症反応，また交感神経緊張に伴う高カテコラミン状態において，カテコラミン受容体がどの臓器，あるいは部位でどの程度発現しているか，もしくは発現が抑制されているかについて検討を行い，敗血症病態におけるカテコラミン受容体の影響，役割について検討を行い，心筋をはじめとする各組織，敗血症を引き起こす細菌類についても受容体が発現していることが示唆された。一方，受容体遮断による病態変化や遮断薬の敗血症病態発症予防効果については明らかではなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は敗血症受容体を抑制することにより，敗血症病態を改善する可能性，およびその機序についての検討であり，学術的にも独創的であると思われる。本研究により，周術期における循環管理や循環作動薬についての新しい見解が得られると期待され，術後合併症の減少のために役割を果たすものと思われる。

研究成果の概要（英文）：In the inflammatory reaction due to infection and the high catecholamine state associated with sympathetic tone, we investigated the extent to which the catecholamine receptor is expressed in which organ or site, or whether the expression is suppressed, and catecholamine in the pathological condition of sepsis. The effects and roles of  $\alpha$ -receptors were investigated, and it was suggested that  $\alpha$ -receptors are also expressed in various tissues including myocardium and bacteria that cause sepsis. On the other hand, the changes in pathological conditions due to  $\alpha$ -receptor blockers and the preventive effects of  $\alpha$ -blockers on the onset of septic pathologies were not clear.

研究分野：麻酔科学、集中治療医学

キーワード：敗血症 受容体 カテコラミン

### 1. 研究開始当初の背景

これまで敗血症は「感染を合併した全身性炎症反応症候群 (SIRS)」と定義されてきたが、2016年に新しい定義 (Sepsis-3)が世界的なコンセンサスとして発表された。この定義によると敗血症は「感染に対する制御不能な宿主反応による生命を脅かす臓器障害」とされた。また、重症度の基準として Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアが使用されることとなった。SOFA スコアは呼吸、血液凝固、肝機能、循環、中枢神経、腎機能の状態を点数化して主要臓器の障害程度を評価するものでありこの点が敗血症診断において重要な位置を占めることは実際の臨床に即したものと考えられる。さらに、周術期管理においても敗血症合併下での緊急手術や術後感染による敗血症発症など、きわめて重篤な病態であり、このような状況において、死亡率は依然として 30%程度と高い状態が続いており、適切な治療戦略の構築による救命率の向上は喫緊の課題である。敗血症による臓器障害の発生機序は、炎症により産生されたサイトカインによる細胞のアポトーシス、血管内皮障害により発生する播種性血管内血液凝固症候群 (DIC)による微小循環障害、ショックのため血圧が低下することにより発生する低酸素・虚血状態、さらには臓器間の連関による障害など多岐に渡る。敗血症病態においてはサイトカインによる交感神経刺激により、カテコラミン類の分泌が増大し、いわゆる高カテコラミン血症を引き起こす。このため、病態初期においてはこのβ刺激による頻脈、血管拡張が起こり、心拍出量は増大する一方で血圧が低下する warm shock という状態を引き起こすことが知られている。このように従来は循環に対する影響が主として検討されてきたが、近年β2受容体が単球、マクロファージ、リンパ球に存在することがわかり、高カテコラミン血症が免疫を抑制する可能性、また免疫細胞のアポトーシス誘導の発生が指摘され、さらにアドレナリンの刺激により炎症前駆物質である NF-κB が活性化し、二次的にサイトカイン、iNOS、プロスタノイドの産生を刺激することで炎症反応を活性化させることが報告された (Cell Signal 2007;19:251-60.)。一方で敗血症の原因となる感染を引き起こすグラム陰性桿菌や真菌にもβ受容体が存在し、この刺激によりカテーテル表面などでのバイオフィーム形成を促進し、抗菌薬治療に対し抵抗性を示すことも明らかになっている。

### 2. 研究の目的

敗血症性ショックに対する治療としては、ノルアドレナリンなどのカテコラミン、ピトレシンなどの血管収縮薬を用い、適切な輸液を行うことが挙げられるが、病態の悪化とともに投与量が増大し、これら薬剤の効果が十分に得られないこともしばしば経験する。一方でこのような状態において、遮断薬であるエスモロールの投与が必要なノルアドレナリン投与量を減少させ、生命予後を改善するとの報告も見られるようになった。本研究は敢えて受容体を抑制することにより、敗血症病態を改善する可能性、およびその機序についての検討であり、学術的にも独創的であると思われる。本研究により、周術期における循環管理や循環作動薬についての新しい見解が得られると期待され、術後合併症の減少のために役割を果たすものと思われる。本研究では、敗血症病態において心筋を中心とした受容体とカテコラミン類の修飾作用について研究を行った。

### 3. 研究の方法

敗血症モデルにおける心筋細胞の受容体の発現、受容体とミトコンドリア機能の関連、およびサイトカインがミトコンドリア機能に及ぼす影響について検討した。敗血症の時系列において、心筋細胞内情報伝達系において細胞内カルシウム (Ca<sup>2+</sup>) 濃度はどのように変化するのか、心筋細胞内濃度の Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇において心筋のミトコンドリアはどのように変化しているのか検討した。心筋細胞内の Ca<sup>2+</sup>濃度は 10<sup>-7</sup>mol/L ~ 5×10<sup>-7</sup>mol/L レベルに調節されており、この濃度を超えるとミトコンドリア内の Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇し、ATP 産生が低下する。通常、心不全や強心薬、特にカテコラミン長期使用時などにおいてこのような変化によりミトコンドリア機能が低下し、心不全を誘発することが明らかになっているが、敗血症病態においても同様の変化が起きている可能性について検討した。しかし、このような変化に対してミトコンドリア機能は可逆的影響を受けているのか、あるいは不可逆的な障害を受けているのかについては依然として不明であった。細胞膜分画と細胞質分画ではアドレナリン作動性β1受容体、Gs 蛋白、Gi 蛋白、L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネル構成サブユニット (α<sub>1</sub>, α<sub>2</sub>, α<sub>3</sub>), NCX, 細胞質分画はホスホランパン (PLB), Ca<sup>2+</sup>-ATPase (SARCA2a), リアノジン受容体とし、ミトコンドリアでは膜蛋白としてカルジオリピン、内タンパクであるチトクローム C, ATP 産生に参与する FoF<sub>1</sub> までの 5 つの complex 蛋白、およびアポトーシス関連分子など多くの関連因子が存在するが、それらの相互作用について検討を行った。

### 4. 研究成果

感染による炎症反応、また交感神経緊張に伴う高カテコラミン状態において、カテコラミン受容体がどの臓器、あるいは部位でどの程度発現しているか、もしくは発現が抑制されているかについて検討を行い、敗血症病態におけるカテコラミン受容体の影響、役割について検討を行い、心筋をはじめとする各組織、敗血症を引き起こす細菌類についても受容体が発現していることが示唆された。一方、受容体遮断による病態変化や遮断薬の敗血症病態発症予防効果に

については明らかではなかった。またサイトカインがミトコンドリア機能に及ぼす影響についても一定の傾向は見られなかった。受容体を抑制することにより、敗血症病態を改善する可能性について本研究ではその機序を解明はできなかった。しかし周術期における循環管理や循環作動薬についての臨床的な新しい見解が得られ今後の術後合併症の減少のために役割を果たすものと思われた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 畠山 登
2. 発表標題 いまさら聞けない循環作動薬の作用と使い方
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 岡元 和文	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 256
3. 書名 集中治療医学レビュー2020-'21	

1. 著者名 岡本和文	4. 発行年 2020年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 240
3. 書名 集中治療医学レビュー 2020-'21	

〔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
---------	---------