

## 自己評価報告書

平成23年4月21日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2011

課題番号：20591815

研究課題名 (和文) 遺伝子多型に基づいた麻酔中の血圧変動の予測

研究課題名 (英文) The effect of the single nucleotide *Polymorphism* on the changing of hemodynamics during general anesthesia

研究代表者 木本 吉紀

和歌山県立医科大学 医学部 講師

研究者番号 : 20316110

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：遺伝子多型 麻酔 血圧 予測

## 1. 研究計画の概要

近年、高齢者や合併症を有する患者に対し麻酔をする機会が増えて来ている。中でも高血圧患者では、麻酔導入時における血圧の変動が大きいことが問題になっている。高血圧の原因の一つとして、セリン/スレオニンリン酸化酵素のひとつである Rho kinase の活性が高いことが報告されている(1)。ヒトの Rho-kinase には、Rho-kinase  $\alpha$ /ROK $\alpha$ /ROCK2 と Rho-kinase  $\beta$ /ROK $\beta$ /ROCK1 という2つのアイソフォームが存在する。この Rho/rho-kinase pathway は、myosin binding subunit of myosin phosphate を抑制することにより、リン酸化された myosin light chain を増加させ、血管平滑筋収縮をきたす。Rho-kinase は、高血圧の発生機序のみならず治療標的として注目されている (1)。国際ヒトゲノムプロジェクトが完了し、近年ではその応用として、SNPs (Single Nucleotide polymorphism, 一塩基多型；集団の中に1%以上存在するゲノム配列内の一塩基の変異)のデータの蓄積がなされてきている。SNPs には野生型と比べて、遺伝子の発現、機能に影響のあるもの、影響を与えないものが存在する。SNP の解析は、SNP の配列を決定する SNP マッピングと、既知の SNP のいずれに当てはまるかを決定する SNP のタイピングに分けられる。それらのゲノム情報をもとに、抗がん剤などの薬物動態やインスリン感受性に及ぼす影響など様々な分野で新しい概念として浸透しつつあり、遺伝情報に基づいた「オーダーメイド医療」が行われようとしている(2)。SNP 解析の方法は近年、簡便化、高精度化がはかられていて、一度に多量のサンプルの解

析が可能となっている (3)。Rho-kinase pathway に存在する *rock2* 遺伝子には polymorphism が数多く報告されており、いくつかの *rock2* 遺伝子の SNP を有する患者では、有意に安静時拡張期血圧が高い報告されている (4)。すなわち、高血圧患者の病因には種々の要素があり、Rho kinase の SNPs もそのひとつと考えられる。最近われわれは、血管平滑筋を用いて、吸入麻酔薬の一つである臨床濃度の Sevoflurane が Rho kinase の活性を抑制することを証明した。(5) このことは、SNPs の知見と合わせて考えると、同じ高血圧患者でも *rock2* 遺伝子多型により、吸入麻酔薬の影響を受けやすい患者が存在する可能性がある。そこで今回われわれは、高血圧患者では、Rho-kinase pathway が活性化されており、遺伝子多型によっては、麻酔薬により血圧の低下の度合いが異なるという仮説をたてた。本研究では、ROCK2 の遺伝子多型が、Rho-kinase の活性に影響し、麻酔薬によって生じる血圧低下に対する予測因子となるかを明らかにすることを目的とする。

## 2. 研究の進捗状況

厚生労働省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た。研究に先立ち、PCR、SNP タイピングに必要なプライマーの作成をおこなった。以下の実験計画に従い、実験をおこなっている。

- (1) 研究の説明をし、同意を得た患者に対して、全身麻酔導入前に患者の血行動態を測定する。(血

- 圧、心拍数、SpO<sub>2</sub>)
- (2) 麻酔導入薬としてプロポフォール 1.5mg/Kg を用いた麻酔導入を行い、吸入麻酔 (セボフルラン,)、存在下、非存在下における血行動態の変動(血圧、心拍数、SpO<sub>2</sub>)を測定する。
  - (3) 血液試料をもとに SNP タイピングを行い、野生型、変異型、ヘテロ型に分類
  - (4) SNP タイピングにしたがった分類をし、血行動態の変動の差により 2 群 (A 群: 血圧および心拍数の変動が 30%以内、B 群: 血圧および心拍数の変動が 30% 以上のもの) に分け、解析する。

当初の欧米人種における血圧と関連すると報告されている Rho -kinase の wild type の頻度が 27%であったため、サンプルサイズを 150 程度と予想して実験を開始した。現在 50 サンプルを採取したところ、この遺伝子多型の出現頻度は 10%程度であった。サンプルパワーを見直す必要があると思われる。

### 3. 現在までの達成度

<区分>③やや遅れている。  
当初の予測していたサンプルサイズでは、今回解析している SNP のデータの必要数が足りないことが予想されているため、研究内容の再検討が必要なため。

### 4. 今後の研究の推進方策

現在採取している血液サンプルの結果、今後遺伝子多型の予想された頻度が少ないため、本遺伝子多型による血圧変動に及ぼすことに対する解析に必要なサンプルサイズが 3 倍程度引き上げる必要があると思われる。引き続き、本研究を継続し、日本人における遺伝子多型の頻度、臨床的意義を検討する必要があると思われる。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Reduction of adhesion formation by an angiotensin type 1 receptor antagonist.  
Tokinaga Y, Kimoto Y, Ogawa K, Mizumoto K, Tange K, Hatano Y.

1. Langenbecks Arch Surg. 査読有  
2011 Jan;396(1):127-32. Epub 2010 Jul 1.

2. Differential vasodilation response to olprinone in rabbit renal and common carotid arteries.

Minonishi T, Ogawa K, Tokinaga Y, Negoro T, Kimoto Y, Hatano Y.

J Anesth. 査読有 2010 Feb;24(1):61-6.

3. Differential vasodilation response to olprinone in rabbit renal and common carotid arteries.

Minonishi T, Ogawa K, Tokinaga Y, Negoro T, Kimoto Y, Hatano Y.

J Anesth. 査読有 2010 Jan 8.

[学会発表] (計 2 件)

1. 高血圧関連因子 Rho kinase 遺伝子における 1 塩基多型の日本人における検討

木本吉紀 時永 泰行 黒崎 弘倫 中田 亮子 小川 幸志 畑埜 義雄

日本麻酔科学会第 57 回学術集会

2010 年 6 月 4 日 福岡

2. イレウス緊急手術患者の麻酔導入時におけるレミフェンタニル併用の急速導入時の血行動態へのケタミンの影響

木本吉紀 箕西利之 角谷哲也 小松仁奈 根来孝明

日本麻酔科学会第 55 回学術集会

2008 年 6 月 13 日 横浜