

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09247

研究課題名（和文）薬理的循環補助におけるアドレナリン 2受容体の役割

研究課題名（英文）Role of adrenergic beta 2 receptors in pharmacological circulatory support

研究代表者

原 哲也（Hara, Tetsuya）

長崎大学・医歯薬学総合研究科（医学系）・教授

研究者番号：50304952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：ブタおよびラットの生体モデルを用いて、受容体選択性の異なる3種の遮断薬が、カテコラミンによる心機能の増強に与える影響およびG蛋白を介したシグナル伝達を評価し、薬理的循環補助における心筋アドレナリン 2受容体の役割を解明することを目的とした。ランジオロールにおける左室収縮能・機械効率の抑制はプロプラノロールおよびエスマロールよりも有意に弱かった。PDE1に対する心収縮・機械効率はプロプラノロールおよびエスマロールよりもランジオロールの方で高い傾向にあった。プロプラノロールおよびエスマロールよりもランジオロールの方でPKAおよびAktの活性が高い傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

周術期、集中治療および救急等の急性期医療における重症患者の循環管理においては、心拍出量や血圧を維持するためにアドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンおよびドブタミン等のカテコラミンを用いた薬理的循環補助を行う。カテコラミンに代表される強心薬は心筋のアドレナリン受容体を介して強心作用を発揮するため、これらの重症患者においては、洞性頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動、心房粗動等の心拍出量低下を招く重症不整脈や、心室頻拍、心室細動といった致死性不整脈を誘発するリスクが高く、頻脈性不整脈の薬理的制御が重要な問題となる。重症患者の循環管理において、カテコラミンと併用できる抗頻脈薬が明らかとなる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the role of cardiac adrenergic 2 receptors in pharmacological circulatory support by evaluating the effects of three β -blockers with different receptor selectivity on catecholamine-induced tachycardia in pig and rat models. Regarding the effect of receptor selectivity on cardiac function under catecholamine treatment, propranolol and esmolol dose-dependently suppressed left ventricular contractile and mechanical efficiency, while the suppression of those parameters in landiolol was significantly lower than in propranolol and esmolol. Cardiac contractile and mechanical efficiency in response to PDE1 inhibitor blockade tended to be higher with landiolol than with propranolol and esmolol. The effect of receptor selectivity on intracellular signaling was evaluated in terms of PKA and Akt activity in the myocardium. PKA and Akt activity tended to be higher with landiolol than with propranolol and esmolol.

研究分野：周術期全身管理

キーワード：アドレナリン受容体 カテコラミン 遮断薬 ホスホジエステラーゼ阻害薬 心室圧容積曲線

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

周術期、集中治療および救急等の急性期医療における重症患者の循環管理においては、心拍出量や血圧を維持するためにアドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンおよびドブタミン等のカテコラミンを用いた薬理的循環補助を行う。カテコラミンに代表される強心薬は心筋のアドレナリン受容体を介して強心作用を発揮するため、これらの重症患者においては、洞性頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動、心房粗動等の心拍出量低下を招く重症不整脈や、心室頻拍、心室細動といった致死性不整脈を誘発するリスクが高く、頻脈性不整脈の薬理的制御が重要な問題となる。一般的に、頻脈性不整脈にはジギタリス、カルシウム拮抗薬および遮断薬等が用いられるが、作用発現に時間を要することや、同時に発現する陰性変力作用が重症患者の循環動態を悪化させることが問題となる。したがって、重症患者の循環管理においては、即効性があり、カテコラミンと併用できる抗頻脈薬が求められる。

2. 研究の目的

本研究では、薬理的循環補助における心筋アドレナリン β_2 受容体の役割を解明することを目的とする。カテコラミン投与下の頻脈性不整脈に対する治療薬として用いられる遮断薬の β_1 受容体への選択性に着目し、 β_1 選択性の異なる3種の遮断薬がカテコラミンによる心機能(心収縮および心筋機械効率)の変化に与える影響を検討する。また、 β_1 受容体が遮断された状態における刺激性および抑制性G蛋白を介した β_2 受容体からのシグナル伝達を評価する。ブタの生体モデルを用いて検討することで、心室圧容積曲線による心機能の評価がより正確となる。また、研究倫理にも配慮し、細胞内機序の検討にはラットを用いる。本研究から得られる知見は重症患者の循環管理に寄与するところが大きい。

3. 研究の方法

カテコラミンによる心収縮の増強に与える β_2 受容体遮断の影響を、 β_1 選択性の異なる3種の遮断薬を用いて検討する。本邦で使用できる静脈内投与可能な遮断薬であるプロプラノロール、エスモロールおよびランジオロールを用いる。 β_2 受容体に対する β_1 受容体の選択性はそれぞれ、0.6倍、20倍および277倍とされている。アドレナリン投与により心収縮と心拍数がともに増強された状態で、3種類の遮断薬を投与して心拍数を減少させ、左室の収縮および機械効率の変化を評価する。さらに、ホスホジエステラーゼ阻害薬(PDEI)を投与した際の刺激性および抑制性G蛋白を介した β_2 受容体からのシグナル伝達を測定し、 β_1 受容体遮断における β_2 受容体の機能を評価する。

心室の収縮能と機械効率はブタの生体モデルを用いて、収縮期末圧容積曲線から得られる収縮性指標(E_{max})に加え、収縮期末圧容積曲線、拡張期末圧容積曲線および収縮期間中の圧容積軌跡から得られる総機械的エネルギー指標(systolic-volume area: PVA)を用いて評価する。 E_{max} やPVAは前負荷や後負荷に依存しない客観性の高い優れた指標である。ブタの大きい左室腔を用いることで、心室圧容積曲線から得られる計測値の信頼性も高まる。

β_1 受容体遮断時の刺激性G蛋白を介した細胞内シグナル伝達における β_2 受容体の関与を評価するために、ラットの生体モデルの心筋におけるprotein kinase A (PKA)およびAktの活性をELISA法で測定する。PKAは刺激性G蛋白のAktは抑制性G蛋白の下流で機能する。

実験(1) 受容体の選択性がカテコラミン投与下の心機能に与える影響

・ブタの生体モデルを用いて、左室の収縮能と機械効率を試薬の用量を変えて評価する。

・実験群をPRO群、ESM群、LAN群とする。

1)ブタをペントバルビタール、フェンタニルで麻酔し、気管切開した後、調節呼吸とし、開胸、心膜切開を行う。頸動脈および内頸静脈にカテーテルを留置する。上行大動脈に超音波血流計を装着する。上大静脈にタニケットを装着する心尖部より左室腔内へ圧トランスデューサーカテーテルを留置する。血圧、心拍数、心拍出量に加え、タニケット操作による左室圧容積曲線の変化から得られる E_{max} 、PVAを計測する。

2)循環動態の安定後にベースライン値を記録する。

3)アドレナリンを持続静脈内投与し、心拍数を120/minで安定させ、各計測値を記録する。

4)試薬として、実験群ではプロプラノロール、実験群ではエスモロール、実験群ではランジオロールを用いる。

5)アドレナリンの持続静脈内投与を維持したまま、試薬の静脈内投与により心拍数を80~90/minに調節し、安定した後に各計測値を記録する。次に、プロプラノロールの静脈内投与により心拍数を50~60/minに調節し、安定した後に各計測値を記録する。

実験(2) 受容体の選択性がPDEI投与時の心機能に与える影響

・ブタの生体モデルを用いて、左室の収縮能と機械効率をPDEIを投与して評価する。

・実験群をPRO+PDEI群、ESM+PDEI群、LAN+PDEI群とする。

- 1) 実験1と同様の処置を行う。
- 2) 循環動態の安定後にベースライン値を記録する。
- 3) アドレナリンを持続静脈内投与し、心拍数を 120/min で安定させ、各計測値を記録する。
- 4) 試薬として、実験群 ではプロプラノロール、実験群 ではエスモロール、実験群 ではランジオロールを用いる。
- 5) アドレナリンの持続静脈内投与を維持したまま、試薬の静脈内投与により心拍数を 80 ~ 90/min に調節し、安定した後に各計測値を記録する。次に、ミリリノン 50 µg/kg を静脈内投与し、30 分後に各計測値を記録する。

実験(3) 受容体の選択性が細胞内シグナル伝達に与える影響

- ・ラットの生体モデルを用いて、心筋における PKA および Akt の活性を評価する。
 - ・実験群を SGNL/Sham 群、SGNL/ADR 群、SGNL/PRO 群、SGNL/PRO + PDEI 群、SGNL/ESM 群、SGNL/ESM + PDEI 群、SGNL/LAN 群、SGNL/LAN + PDEI 群とする。
- 1) ラットをペントバルビタールで麻酔し、頸動脈および頸静脈にカテーテルを挿入する。気管切開した後、調節呼吸とし、開胸、心膜切開を行う。
 - 2) 実験群 では循環動態の安定後にベースライン値を記録し、安楽死の後に心臓を摘出し、ELISA 法により心筋 PKA および Akt の活性を測定する。
 - 3) 実験群 ではアドレナリン 0.1 µg/kg/min を持続静脈内投与し、各計測値を記録し、安楽死の後に心臓を摘出し、ELISA 法により心筋 PKA および Akt の活性を測定する。
 - 4) 試薬として、実験群 、 ではプロプラノロール、実験群 、 ではエスモロール、実験群 、 ではランジオロールを用いる。
 - 5) 実験群 、 、 では、アドレナリンの持続静脈内投与を維持したまま、試薬の静脈内投与により心拍数をベースライン値に調節し、安定した後に各計測値を記録し、安楽死の後に心臓を摘出し、ELISA 法により心筋 PKA および Akt の活性を測定する。
 6.) 実験群 、 、 では、アドレナリンの持続静脈内投与を維持したまま、試薬の静脈内投与により心拍数をベースライン値に調節し、ミリリノン 50 µg/kg を静脈内投与し、30 分後に各計測値を記録し、安楽死の後に心臓を摘出し、ELISA 法により心筋 PKA および Akt の活性を測定する。

4. 研究成果

受容体の選択性がカテコラミン投与下の心機能に与える影響について、ブタの生体モデルを用いて、左室の収縮能と機械効率を 遮断薬の用量を変えて評価した。プロプラノロールおよびエスモロールは用量依存性に左室収縮能・機械効率を抑制したが、ランジオロールにおける左室収縮能・機械効率の抑制はプロプラノロールおよびエスモロールよりも有意に弱かった。さらに、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (PDEI) を投与した際の刺激反応性を測定した。1 受容体遮断における PDEI に対する心収縮・機械効率はプロプラノロールおよびエスモロールよりもランジオロールの方で高い傾向にあった。

受容体の選択性が細胞内シグナル伝達に与える影響について、ラットの生体モデルを用いて、心筋における PKA および Akt の活性を評価した。プロプラノロールおよびエスモロールよりもランジオロールの方で PKA および Akt の活性が高い傾向にあった。

これらの詳細は、長崎大学大学院中間報告会で発表した。今後、実験を継続し、2024 年の日本麻酔科学会、日本循環制御医学会等、全国規模の学会で発表し、英文論文としてまとめ公開する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------