

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09317

研究課題名(和文) 腸管循環系からみた敗血症ショックの新しい循環管理法の開発に関する研究

研究課題名(英文) Development of a novel strategy of circulatory management of septic shock with modulation of splanchnic hemodynamics.

研究代表者

鎌方 安行 (KUWAGATA, Yasuyuki)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：50273678

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)：ウサギLPSショックモデルを用いて敗血症血行動態を再現し、人工臭気分子群のチアゾリン関連恐怖臭のひとつである2-methyl-2-thiazoline (2MT) の治療的効果を発見した。2MT (80mg volus i. v.) を用いて、対照、LPS単独投与群、2MT単独投与群、LPS + 2MT同時投与群の4群間を検討したところ、2MT単独投与の効果は投与直後～150分後まで持続する昇圧が中心で、LPS誘導ショックに対しては、病的血管抵抗減弱を是正して平均動脈圧の低下を抑制し、同時にLPSによる腸管粘膜血流の低下が抑制した。2MTは腸管粘膜血流を維持しながら昇圧効果を有することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症性ショックは、現在集中治療室内における死因の1位をしめる病態である。その理想的な治療法は、病的な血管運動性メディエータの制御であるが、いまだ成し遂げられていない。国際診療ガイドラインにおいてもnoradrenalineなどの血管収縮薬投与による対症療法に終始しているのが現実である。本研究は人工臭気物質の一つである2MTが、現行の血管収縮薬投与でもっとも虚血の生じやすい部位である腸管粘膜血流を維持しながら腸管循環の病的血管抵抗減弱を制御し、体循環のショックを改善することを明らかにした。臓器虚血の発生を阻止しながら敗血症性ショックを治療する可能性を示唆しており、学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to explore a novel strategy of circulatory management of septic shock with modulation of splanchnic hemodynamics. We focused on 2-methyl-2thiazoline (2MT), which has been reported to inhibit inflammatory cytokines in septic animals. 2MT is one of the thiazoline-related fear odors, which were developed as a group of artificial odor molecules that induce innate fear-related behaviors in animals. A single i.v. dose of 2MT at 80mg increased arterial pressure without changes in cardiac output in intact rabbits, indicating that 2MT acts as a simple vasoconstrictor. 2MT at the same dosage significantly inhibited LPS-induced hemodynamic derangement as indicated by restoration of MAP and improvement of blood flow both in superior mesenteric vein and jejunal mucosal tissue. 2MT may play a significant role in the development of a novel circulatory management against septic shock.

研究分野：救急医学

キーワード：敗血症性ショック エンドトキシン 恐怖臭物質 上腸間膜静脈血流 空腸粘膜組織血流

## 1. 研究開始当初の背景

われわれが独自に開発したウサギ LPS 誘導敗血症ショックモデルは、敗血症時の血行動態・組織酸素代謝異常の発生を個体および腸管循環系を中心として時間的・空間的に把握可能である。敗血症の病的血管運動性メディエータの一つとして一酸化窒素 (NO) が有力視されている。一方で、敗血症時の腸管循環を含む体血管の病的な血管抵抗減弱の制御法はいまだ開発されていない。

## 2. 研究の目的

本研究では、敗血症において生じる腸管循環系での病的血管抵抗減弱発生のメカニズムを追求するとともに、臓器虚血を生じることなく血管抵抗を制御できる手法を開発することを目的として以下のプロトコールを実施した。

## 3. 研究の方法

(1) まず、LPS 投与によって誘導される iNOS を抑制する、あるいは合成阻害の効果のあるとされる L-NAME、L-NIL の投与による敗血症性ショック抑制効果について検討した。ウサギを全身麻酔下に気管切開し、平均動脈血圧 (MAP)、脈拍 (HR)、心拍出量 (CO)、上腸間膜静脈血流量 (SMV)、下大静脈血流量 (SMV)、空腸粘膜組織血流を 30 分毎に 240 分まで測定した。

(2) LPS 誘導ショックに対する代替薬を探索し、炎症性サイトカイン抑制作用を有する 2-methyl-2-thiazoline (2MT) に着目した。2MT は、動物の生得的な恐怖関連行動を誘発する人工臭気分子群として開発されたチアゾリン関連恐怖臭の一つである。2MT は、抗炎症、低代謝、低酸素抵抗反応などの統合生理反応を誘発し、危機状態における生存確率を高める可能性があり、虚血再灌流や低酸素障害の動物モデルでは治療効果を示すことが分かっている。マウスモデルでは、LPS とともに 2MT を刺激すると、強い抗炎症作用と生存率の向上が示されており、敗血症の治療への臨床応用が期待されている。そこで、本研究の目的を正常ウサギと LPS 誘導ウサギエンドトキシンショックモデルにおいて、2MT 投与による腸管上腸間膜静脈 (SMV) 血流および空腸粘膜組織血流の時間変化、ならびに系統的血行動態の変化を評価することとした。

## 4. 研究成果

### (1) L-NIL/L-NAME の結果

S 群 (n=8)、Ctrl 群 (n=5)、S+薬剤群 (L-NIL) (n=10)、Ctrl+薬剤群 (L-NIL) (n=5)、S+薬剤群 (L-NAME) (n=3)、Ctrl+薬剤群 (L-NAME) (n=3) 群を作成。L-NIL に関しては投与による循環動態への効果は得られなかった。また、L-NAME に関しては投与による強力な末梢血管収縮作用の影響が、代謝性アシドーシスの進行を認めた。NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> Assay Kit-C -Griess Reagent で Kit-(DOJINDO:344-07991) を使用し、保存していた plasma から NO<sub>x</sub> の測定を試みたが、NO<sub>x</sub> が産生されているという測定結果は得られなかった。

### (2) 2MT を用いた結果

S 群、Ctrl 群、S+薬剤群 (2MT)、Ctrl+薬剤群 (2MT) の 4 群 (各 n=6) で実験を行った。2MT 単独投与では直後より MAP 単独の上昇がみられ 150 分後まで高値傾向を示した。LPS 群で観察された MAP の低下は 2MT の投与により抑制された。CI は LPS によりコントロール群より低下し、その後低値が遷延したが、LPS+2MT 群では 60 分後以降増加に転じ、120 分後以降前値に復した。120 分、180 分、210 分で CI について 2MT と LPS の相互作用が認められた (P<0.05)。SMV 血流は LPS 投与により一時的に低下し、120 分でコントロール群と同等に復した。LPS+2MT 群では、SMV 血流は LPS 群より早期に回復した。LPS 群では、空腸粘膜組織血流は顕著に減少し 90 分後に最低値を呈した後も血流低下が遷延した。一方、LPS+2MT 群では、空腸粘膜組織血流は 60 分後まで低下したのち増加に転じ、120 分後以降前値に復した。90 分、180 分、240 分では空腸粘膜組織血流に関して 2MT と LPS の相互作用が認められた (P<0.05)。

### (3) 2MT 考察

本研究より、2MT は血管収縮による昇圧作用を有することが示唆された。ウサギ endotoxic shock モデルに対して、2MT は MAP を維持し、SMV の血流と空腸粘膜組織の血流を改善することが示された。すなわち NE と異なり、腸管粘膜血流を維持しつつ昇圧作用を示すこと

が明らかとなった。以上より、septic shock に対して臓器血流を損なうことなく昇圧効果を有する心血管作動薬として、2MT の新たな可能性を見出した。

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 2件）

1. 著者名 Nakamura Fumiko, Muroya Takashi, Onoe Atsunori, Ikegawa Hitoshi, Kuwagata Yasuyuki	4. 巻 55
2. 論文標題 Effects of Norepinephrine on the Intestinal Vascular System in Rabbits With Endotoxic Shock	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 827 ~ 831
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SHK.0000000000001663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakahori Yasutaka, Shimizu Kentaro, Ogura Hiroshi, Asahara Takashi, Osuka Akinori, Yamano Shuhei, Tasaki Osamu, Kuwagata Yasuyuki, Shimazu Takeshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Impact of fecal short chain fatty acids on prognosis in critically ill patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acute Medicine & Surgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ams2.558	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 Onoe Atsunori, Muroya Takashi, Nakamura Fumiko, Ikegawa Hitoshi, Kuwagata Yasuyuki, Kobayakawa Reiko, Kobayakawa Ko	4. 巻 58
2. 論文標題 EFFECTS OF 2-METHYL-2-THIAZOLINE ON CIRCULATORY DYNAMICS AND INTESTINAL VASCULAR SYSTEM IN RABBITS WITH ENDOTOXIC SHOCK	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 341 ~ 347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/SHK.0000000000001987	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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
研究分担者	室谷 卓  (MUROYA Takashi)  (20528434)	関西医科大学・医学部・講師    (34417)	

6. 研究組織（つづき）

	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	池側 均  (IKEGAWA Hitoshi)  (80379198)	関西医科大学・医学部・准教授    (34417)	

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