

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年4月25日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591738

研究課題名（和文）蘇生後症候群における Rho-kinase の役割解明

研究課題名（英文）Elucidation of role of Rho-kinase in the post resuscitation syndrome

研究代表者

吉富 修（YOSHITOMI OSAMU）

長崎大学・大学病院・助教

研究者番号：30380926

研究成果の概要（和文）：

心筋再灌流障害である stunned myocardium が蘇生後心筋障害の重要な要因と言われている。よって心筋虚血再灌流障害に対する薬理的制御について検討することが、蘇生後心筋障害の克服につながると考えられる。豚の生体モデルを用いて心筋虚血再灌流モデルを作製し、phosphodiesterase（PDE）-III阻害薬、 α_2 アドレナリン受容体刺激薬、カルシウム感受性増強薬の心筋保護作用を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Myocardial reperfusion injury is said to be an important factor of the postresuscitation myocardial dysfunction. The pharmacological control for the myocardial ischemia reperfusion injury leads to conquest of the postresuscitation myocardial dysfunction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：心筋虚血再灌流障害、心筋スタニング、 α_2 アドレナリン受容体刺激薬、phosphodiesterase-III阻害薬、Rho-kinase 阻害薬、p38MAPK

1. 研究開始当初の背景

(1) 2000年に心肺蘇生および救急心血管治療のための国際ガイドラインが報告されて以来、医療従事者だけでなく一般市民の心肺蘇生に対する意識の向上、それによる心拍再開率・短期生存率の改善が認められている。しかし、心拍再開しても社会復帰できる患者は少なく、転帰を改善するまでには至っていないのが現状である。心肺蘇生により心拍再開しても、その後種々の臓器機能不全が出現し

不幸な転帰をとる。この一連の種々の臓器機能不全を蘇生後症候群という。とくに蘇生後心筋障害および脳障害が蘇生成功患者の予後に大きな影響を与えることが言われている。

(2) 心停止により心臓全体が虚血に陥り、蘇生に成功することにより心筋再灌流障害である stunned myocardium や stony myocardium が生じ、それが蘇生後心筋障害の重要な要因と言われている。よって心筋虚

血再灌流障害に対する薬理的制御について検討することが、蘇生後心筋障害の克服につながると考えられる。

2. 研究の目的

- (1) 豚の生体モデルを用いて、臨床使用が可能な α_2 アドレナリン受容体刺激薬、PDE-III 阻害薬、カルシウム感受性増強薬、好中球エラスターゼ阻害薬の臨床使用量が心筋スタンピングからの回復に与える影響と再灌流性不整脈に対する効果について検討する。
- (2) 各種薬剤の心筋保護効果における機序について検討する。

3. 研究の方法

- (1) 麻酔した豚を開胸し、頸動脈-左冠動脈前下行枝バイパスを設置し、心筋虚血再灌流モデル (図 1) を作製する。

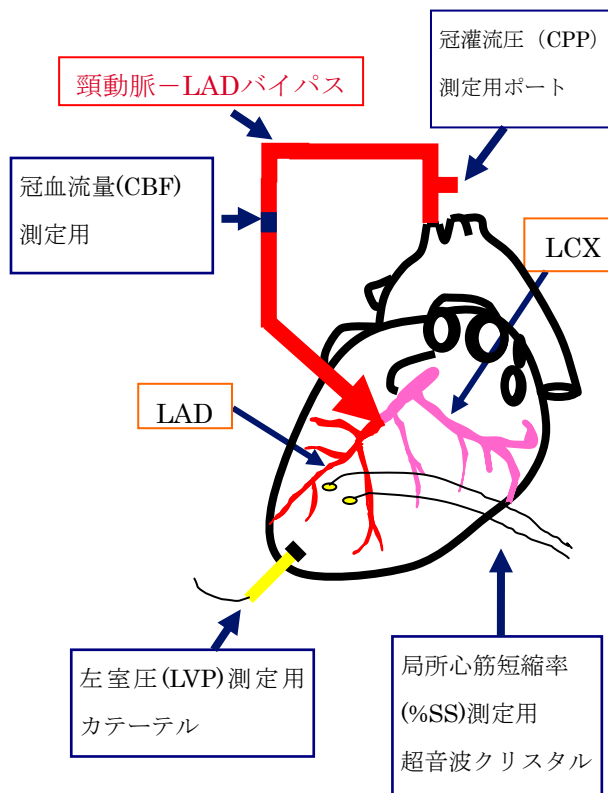


図 1 心筋虚血再灌流モデル

- (2) α_2 アドレナリン受容体刺激薬デクスメトミジン(DEX)、PDE-III 阻害薬ミルリノン、カルシウム感受性増強薬レボシメンダン、好中球エラスターゼ阻害薬シベレスタットナトリウムをそれぞれ虚血前または再灌流時に投与し、各血行動態、再灌流後の心収縮力の回復率、再灌流性不整脈の出現率をコントロール群と比較検討する。

- (3) DEX の心筋保護効果におけるカテコラミン動態について検討する。

- (4) p38MAPK 阻害薬 SB203580 (SB) の前処置によるミルリノンおよびレボシメンダンの効果を検討する。

- (5) シベレスタットナトリウムの心筋保護効果に対する炎症性サイトカインの関与について検討する。

4. 研究成果

(1) DEX の虚血前投与は用量依存性に心筋スタンピングからの回復を有意に改善させ (図 2)、また再灌流性不整脈の抑制効果も認め、DEX の心筋虚血再灌流障害に対する直接的保護作用が明らかとなった。さらに、DEX は虚血再灌流による心筋ノルエピネフリン濃度上昇を抑え (図 3)、また心筋の心内膜下血流維持作用 (図 4) も認め、これが DEX の心筋保護作用に関与していることが明らかとなった。この成果は Shock. 2012 Jul;38(1):92-7 に掲載された。

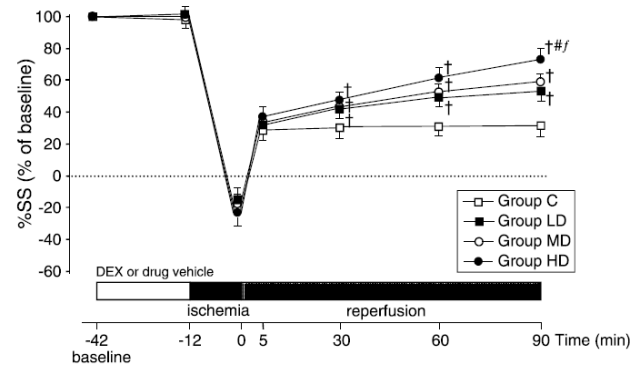


図 2 : Percentage segment shortening (%SS) of the ischemic-reperfused area (% of baseline). Values are mean \pm SEM and represent all surviving pigs. Group C (n = 8): drug vehicle, group LD (n = 8): low-dose DEX (1 ng/mL), group MD (n = 8): medium-dose DEX (10 ng/mL), and group HD (n = 9): high-dose DEX (100 ng/mL). †P < 0.05 vs. group C. #P < 0.05 vs. group LD. fP < 0.05 vs. group MD.

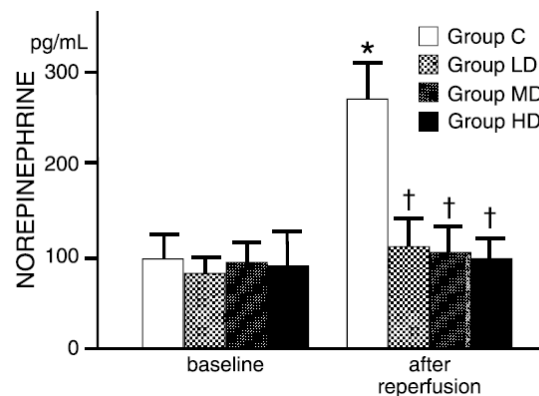


図 3 : Plasma NE concentrations in coronary venous blood sampling of the ischemic-reperfused area. Values are mean \pm SEM and represent all surviving pigs. *P < 0.05 vs. baseline. †P < 0.05 vs. group C.

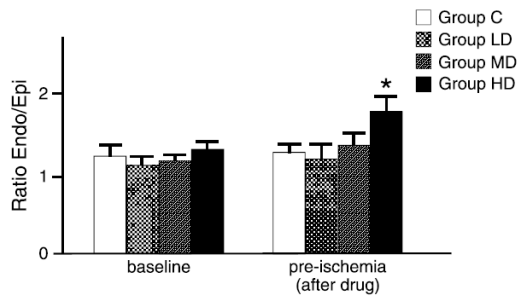


図 4 : Subendocardial to subepicardial (endo/epi) blood flow ratio in the ischemic-reperfused area. Values are mean \pm SEM and represent all surviving pigs. *P < 0.05 vs. baseline.

(2)ミルリノン、レボシメンダンともに心筋スタニングからの回復を有意に改善させた。ミルリノンの保護効果は p38MAPK 阻害薬 SB203580 の前処置により抑制された (図 5) が、レボシメンダンの効果は抑制されなかった (図 6)。再灌流時のレボシメンダン投与による心筋スタニングからの回復改善効果は、直接的陽性変力作用であることが示唆された。この成果は Scand Cardiovasc J. 2013 Feb;47(1):50-7 に掲載された。

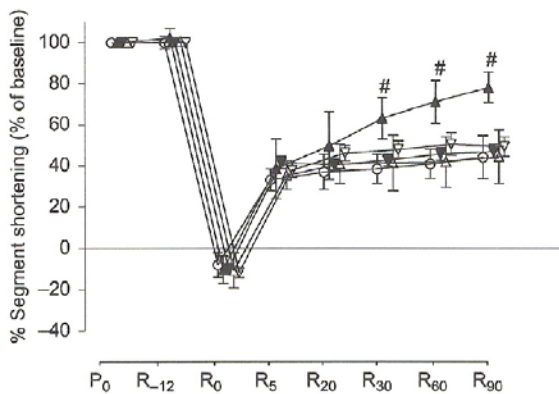


図 5: Effects of milrinone and/or SB203580 on percent segment shortening. Values are expressed as mean \pm SD.

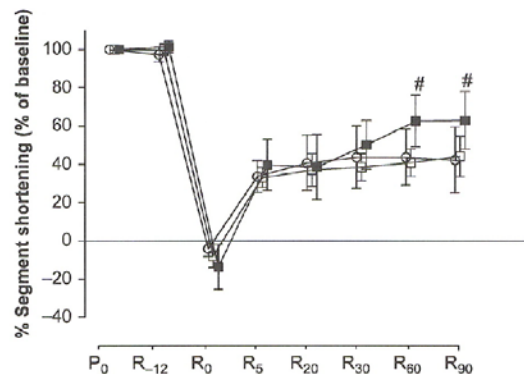


図 6: Effects of levosimendan and/or SB203580 on percent segment shortening. Values are expressed as mean \pm SD.

(3)シベレスタットナトリウムの再灌流時投与により心筋スタニングからの回復が有意に改善された (図 7)。また炎症性サイトカイン interleukin-6 の再灌流後濃度上昇を有意に抑制した (図 8)。シベレスタットナトリウムの保護効果には、好中球エラスターゼ阻害作用による interleukin-6 の産生抑制が関与することが明らかとなった。この成果は、J. Anesth 2010; 24: 575-81 に掲載された。

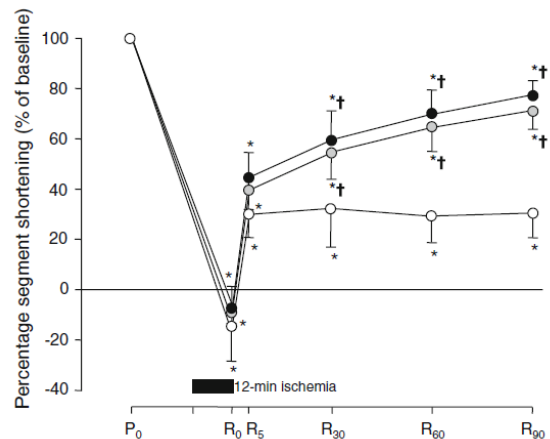


図 7: Recovery of segment shortening. Values are mean \pm SD. N = 7 in each group. *p < 0.05 vs. P₀; †p < 0.05 vs. group C. White circles group C; gray circles group L; black circles group H; P₀ baseline; R₀ just before reperfusion; R₅, R₃₀, R₆₀, and R₉₀ 5, 30, 60 and 90 min after reperfusion

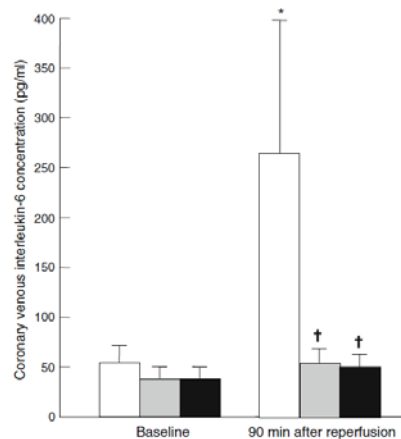


図 8: Coronary venous interleukin-6 concentrations of the LAD perfusion area before ischemia and 90 min after reperfusion. Values are mean \pm SD. N = 7 in each group. *p < 0.05 vs. baseline, †p < 0.05 vs. group C. White bars, group C; gray bars, group L; black bars, group H

5. 主な発表論文等

(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 6 件)

- ① Shibata I, Cho S, Yoshitomi O, Ureshino H, Maekawa T, Hara T, Sumikawa K: Milrinone and levosimendan administered after reperfusion improve myocardial stunning in swine. Scand Cardiovasc J. 47(1): 50-7, 2013 査読有
- ② Yoshitomi O, Cho S, Hara T, Shibata I, Maekawa T, Ureshino H, Sumikawa K: Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs. Shock 38(1): 92-7, 2012 査読有
- ③ Sekino M, Yoshitomi O, Nakamura T, Makita T, Sumikawa K: A new technique for post-pyloric feeding tube placement by palpation in lean critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 40(1): 154-8, 2012 査読有
- ④ Sakai K, Cho S, Shibata I, Yoshitomi O, Maekawa T, Sumikawa K: Inhalation of hydrogen gas protects against myocardial stunning and infarction in swine. Scand Cardiovasc J. 46(3): 183-9, 2012 査読有
- ⑤ Akiyama D, Hara T, Yoshitomi O, Maekawa T, Cho S, Sumikawa K: Postischemic infusion of sivelestat sodium hydrate, a selective neutrophil elastase inhibitor, protects against myocardial stunning in swine. J Anesth. 24(4): 575-81, 2010 査読有
- ⑥ Shibata I, Yoshitomi O, Sakai K, Maekawa T, Cho S, Sumikawa K: A p38 MAPK inhibitor, SB203580, blocks cardioprotective effect of post-ischemic administration of milrinone against myocardial stunning in swine. Anesthesiology 113: A095, 2010 査読有

[学会発表] (計 4 件)

- ① 吉富 修: 心室細動を来した術中急性冠症候群の 1 例. 日本蘇生学会 31、2012、大津
- ② 吉富 修: 心・大血管手術後の難治性頻脈に関わる因子について—塩酸ランジオール使用量からの検討—. 日本集中治療医学会、38、2011、横浜
- ③ 吉富 修: 血液型不適合生体肝移植後に血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA) を発症した 1 例 日本集中治療医学会学術集会 37、2010、広島
- ④ 吉富 修: 塩酸ランジオールを使用した心・大血管手術後症例の検討 長崎周術期管理研究会 2010、長崎

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉富 修 (YOSHITOMI OSAMU)

長崎大学・大学病院・助教

研究者番号: 30380926

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし