

令和 6 年 4 月 22 日現在

機関番号：34417

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16620

研究課題名（和文）静脈麻酔薬デクスメトミジンによるインスリン分泌抑制機序の解明

研究課題名（英文）Mechanism of Inhibition of Insulin Secretion by the Intravenous Anesthetic Dexmedetomidine

研究代表者

楠 宗矩（Kusunoki, Munenori）

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号：10714917

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：静脈麻酔薬デクスメトミジン(DEX)がインスリン分泌に与える影響について、細胞生物学・電気生理学的手法を用いて明らかにしてきた。DEXが細胞障害や代謝に影響をきたさずインスリン分泌を抑制することを示し、さらに濃度反応曲線を作成し、臨床使用濃度との関連性を示した。電気生理学の実験では、DEXがインスリン分泌に関与する複数のチャネルに影響を与えないことを明らかにした。DEXがインスリンの主要な分泌経路であるATP感受性Kチャネルとは異なる経路に作用すること、つまり $\alpha 2$ アドレナリン受容体あるいはインスリン小胞の輸送や開口分泌に影響を与えることによりインスリン分泌を抑制する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

適切な血糖コントロールは周術期や救急医療における重要課題の1つであり、グルコースの代謝バランスやインスリン分泌制御の解明は医学上の大きな課題である。静脈麻酔薬デクスメトミジンがインスリン分泌を抑制することは過去の研究で報告されているが、詳細な分子機序の解明は不十分である。本研究で得られた知見はその機序の一部を明らかにするものであり、臨床使用における患者への影響を考える上で非常に重要である。麻酔・集中治療の現場で使用されているDEXの生体への作用の理解につながり、製剤の適応また限界を明らかにする手掛かりを与えられることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We have elucidated the effects of the intravenous anesthetic dexmedetomidine (DEX) on insulin secretion using cell biological and electrophysiological techniques. DEX suppressed insulin secretion without affecting cytotoxicity or metabolism. We created concentration-response curves to demonstrate the relationship with clinically relevant doses. Furthermore, electrophysiological experiments revealed that DEX does not affect several channels involved in insulin secretion. In conclusion, DEX potentially inhibits a signaling pathway via $\alpha 2$ -adrenoceptor or insulin vesicle exocytosis at clinically relevant doses to suppress insulin secretion in pancreatic β cells. Our results support the hypothesis that DEX suppresses insulin secretion and reveals the underlying mechanisms.

研究分野：麻酔科学

キーワード：静脈麻酔薬 デクスメトミジン インスリン分泌 パッチクランプ

1. 研究開始当初の背景

高血糖は死亡率に影響を与える重大な危険因子であり、適切な血糖コントロールは周術期や救急医療における重要課題の 1 つである。グルコースの代謝バランスはインスリン分泌やインスリン感受性の変化に影響を受け、特にインスリン分泌制御の解明は医学上の大きな課題である。外科的侵襲によるストレスや麻酔薬などの外的要因はこのバランスに影響を与え、揮発性麻酔薬や静脈麻酔薬など周術期に使用される薬剤がグルコース刺激インスリン分泌に影響を与えることが報告されている。一方で、麻酔・集中治療領域で広く使用されている静脈麻酔薬が、グルコース代謝やインスリン感受性に与える影響は、細胞生物学的にほとんど検討されていない。麻酔薬がインスリン分泌に与える影響やその作用機序を解明することは、臨床使用における患者への影響を理解する上で重要である。

2. 研究の目的

鎮静薬として集中治療の現場で多用されているデクスメデトミジン (dexmedetomidine: DEX) は青斑核の α_2 アドレナリン受容体に作用し鎮静効果を発揮する。一方で、DEX が膵 β 細胞からのインスリン分泌を抑制することは過去の研究で報告されているが、その詳細な分子機序はいまだ不明である。DEX が鎮静効果を示す作用機序と異なる分子機序でインスリン分泌を抑制するか、臨床使用において生体のグルコース代謝に影響を与えるか、その解明が本研究の目的である。分子機序の解明によって DEX の生体への作用の理解につながり、製剤の適応また限界を明らかにする手掛かりを与えられる事が期待される。

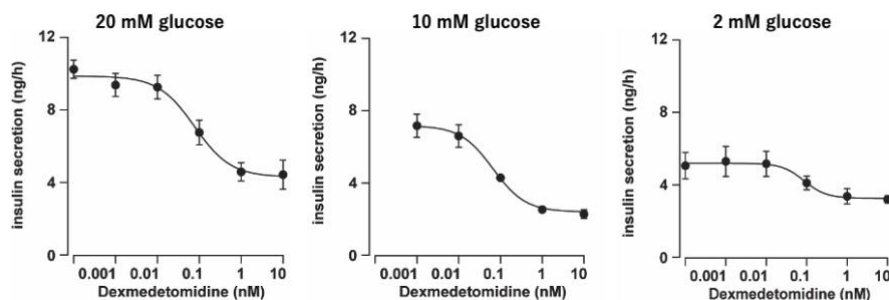
3. 研究の方法

先行研究で静脈麻酔薬プロポフォールがグルコース刺激インスリン分泌に与える影響についての研究を、培養細胞・動物から採取した初代培養細胞を用いて細胞生物学・電気生理学的手法を用いて継続してきた。本研究では同様の手法により、マウスインスリノーマ由来 MIN6 細胞、ラットインスリノーマ由来 INS-1 細胞、マウスから単離した初代培養膵 β 細胞を用いて、DEX がインスリン分泌に与える影響を評価した。インスリン分泌の評価はグルコースや薬剤暴露後の細胞培養液、緩衝液中のインスリン濃度を測定した。電気生理学の評価では、膵 β 細胞の *in vitro* モデルとして MIN6 細胞株を用いて、パッチクランプ (Gluconicidin-perforated 法、whole cell 法) によりインスリン分泌に関与するイオンチャネルを、EPC 800 patch-clamp amplifier (HEKA Elektronik) を使用して検討した。加えて細胞障害や代謝を評価することにより、インスリン分泌抑制の分子機構を明らかにした。

4. 研究成果

(1) DEX がインスリン分泌に与える影響

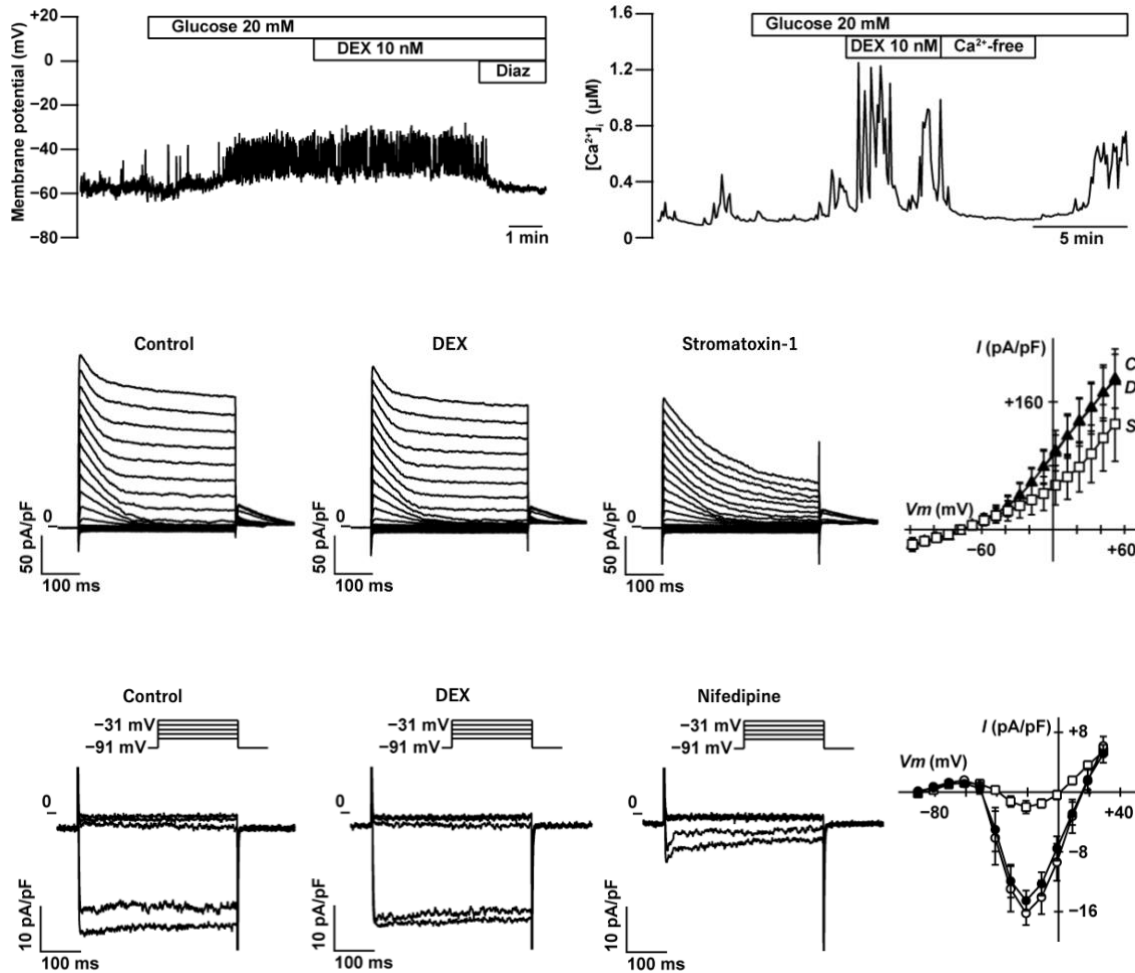
臨床使用濃度を含む広範囲の濃度の DEX を使用してインスリン分泌に与える影響を検討した。DEX とインスリン分泌の濃度反応曲線を作成し、50%阻害濃度から臨床使用濃度との関連性を示した。



さらに、DEX がインスリン含有量には影響を与えないことや、細胞障害や酸素消費量や代謝に影響をきたさず、インスリン分泌を促進する薬剤との併用においてもその促進効果を相殺しインスリン分泌を抑制することを示した。

(2) DEX がイオンチャネルに与える影響

MIN6 細胞株を用いて、インスリン分泌に関与するイオンチャネルを電気生理学的に検討した。対照実験として ATP 感受性 K チャネル開口薬 (Diazoxide)、電位依存性 K チャネル阻害薬 (Stromatoxin-1)、電位依存性 Ca チャネル阻害薬 (Nifedipine) を使用して電位・電流の変化を観察し、DEX がそれぞれのイオンチャネルに影響を与えないという結果を得た。さらに高濃度グルコースによる細胞内 Ca 濃度の変化を DEX が阻害しないことも示した。



本研究は、DEX がインスリンの主要な分泌経路である ATP 感受性 K チャネルとは異なる経路に作用すること、つまり $\alpha 2$ アドレナリン受容体あるいはインスリン小胞の輸送や開口分泌に影響を与えることにより、膵 β 細胞からのインスリン分泌を抑制する可能性を示している。本研究で得られた知見は DEX がインスリン分泌を抑制する機序の一部を明らかにするものである。

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
---------	---------