

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462441

研究課題名(和文) GLP-1の心筋虚血再灌流障害に対する役割と分子機序の解明

研究課題名(英文) Effects of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist on the functional recovery of myocardial stunning in pigs.

研究代表者

柴田 伊津子 (SHIBATA, Itsuko)

長崎大学・病院(医学系)・助教

研究者番号：10404245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：GLP-1受容体作動薬リラグルチドはインクレチン関連薬の一つである。GLP-1受容体は心筋細胞にも存在することが確認されており、GLP-1アナログが心筋梗塞縮小などの心筋保護作用を有することが報告されているが、心筋スタニングに対する保護作用は不明である。今回、ブタのスタン心筋モデルを用いてリラグルチドが心筋虚血再灌流障害からの回復に与える影響について検討した。リラグルチドを虚血を行う1週間前から1日1回投与及び前日1回のみ投与は心筋スタニングからの回復を改善することが証明された。心筋スタニングに対する保護作用は継続投与のみならず、単回投与でも享受できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We assessed the effect of liraglutide treatment of the stunned myocardium in anesthetized open chest swine. Administration of the Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide daily hypodermic injections 1 week or 1 day before ischemia protects the stunned myocardium in anesthetized open-chest swine. This cardioprotective effect of liraglutide against myocardial stunning was probably not related to systemic or coronary hemodynamic changes. Administration of GLP-1 analog liraglutide before ischemia protects against myocardial stunning.

研究分野：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 GLP-1アナログ 糖尿病治療薬

1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患や冠危険因子を有する患者は増加している。心筋虚血は周術期合併症の生死に関わる重大な危険因子である。心筋虚血自体が冠動脈血行再建術のようにその疾患の治療の対象となることもあれば、心筋虚血を合併した患者がその他の手術を受ける場合もある。医療技術の進歩により、以前なら手術適応外となっていたハイリスク患者に対しても、積極的に手術が行われているため心筋虚血を合併した患者が手術を受ける機会は年々増加している。周術期の心血管合併症の発生や後遺症を減らすためには、心筋虚血を効果的に予防することが第一であり、次に心筋虚血障害を発症した患者に効果的な治療を施し早期に心機能を回復させることが大事である。心筋虚血障害から速やかに回復させることで患者の早期の社会復帰が可能となり、医療費削減にも繋がる。

一方で日本の糖尿病人口は増加の一途をたどっている。糖尿病は心血管や脳血管などの血管病変の重要な危険因子のひとつであり、糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて冠動脈疾患の罹患率は2~4倍に上昇すると報告されており、今後ますますの冠動脈疾患患者の増加が懸念される。

グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬リラグルチドは、新しい糖尿病治療薬として2010年に日本でも認可され、臨床使用されるようになったインクレチン関連薬の一つである。

GLP-1の心筋スタニングに対する保護効果と機序が判明すれば、糖尿病患者における糖尿病治療薬の選択が周術期の虚血に対する安全で効率的な治療法にもなると考えられる。また、低血糖を起こす危険性がなければその使用は糖尿病患者に限定するものではないと思われる。さらに、糖尿病は一部の薬剤の心筋保護効果を減弱させることが知られており、高血糖状態で心筋保護効果が得られる薬剤は、臨床上有用なものとなる

2. 研究の目的

心筋虚血再灌流障害に対するGLP-1の心筋保護効果とその機序を解明することを目的とする。GLP-1受容体を介する心筋保護効果が解明できれば、周術期の虚血に対する安全な治療法の選択肢が広がる。特に冠動脈疾患を合併する糖尿病の患者の術前治療薬の選択に影響を与える可能性がある。今回使用するGLP-1アナログであるリラグルチドは2010年から本邦で2型糖尿病の治療薬として臨床使用されており、その機序から低血糖の危険性が低いとされている。現在、周術期に用いられる糖尿病治療薬はインスリン製剤のみであるが、GLP-1受容体を介した心筋保護の機序を解明することができれば、周術期の特に耐糖能異常患者の心筋虚血に対して心筋保護効果を得られる安全で効果的な薬剤としての選択肢が広がることになる。

3. 研究の方法

(1) 豚の心筋虚血再灌流モデル

豚をケタミンの筋肉注射で鎮静し、耳の皮静脈より末梢ルートを確認する。

豚をアルファクロラロース、フェンタニルで基礎麻酔後、気管切開を行い、人工呼吸器を装着し、臭化ベクロニウムを投与し筋弛緩を得る。同じ皮膚切開部より、右内頸静脈に中心静脈ラインを確認、右頸動脈に動脈カテーテルを挿入し観血的血圧をモニターする。

胸骨を切開し、心臓を露出し、上行大動脈に心拍出量測定用超音波血流プローブ、心尖部より左心室腔内へ左室圧(LVP)測定用トランスドューサーカテーテルを留置する。

左頸動脈と左冠動脈前下行枝(LAD)を露出し、ヘパリン化の後に、冠灌流圧(CPP)測定用ポートと冠血流量(CBF)測定用超音波血流計付き回路を用いて、頸動脈-LADバイパスを作製する。LAD灌流領域に局所心筋短縮率(%SS)測定用の一對の超音波クリスタルを植え込む。

虚血再灌流：頸動脈-LADバイパス回路を遮断し、LAD灌流領域を12分間虚血にした後に90分間再灌流を行う。

血行動態：心拍数、心拍出量、左室収縮圧、左室拡張末期圧、左室内圧上昇速度、冠灌流圧、冠血流量。

心収縮力：局所心筋短縮率。

上記項目について、baseline、LADバイパス回路を遮断直前、虚血再灌流直前、虚血再灌流5、20、30、60、90分後に測定する。

再灌流性不整脈：再灌流後10分間の心室頻拍、心室細動の出現率。以上の項目を各群間で比較検討する。

(2) GLP-1受容体作動薬リラグルチドによる心筋保護効果の機序の解明

実験日1週間前から1日1回朝にリラグルチド15 μ g/kgを皮下注射で投与し、実験当日は投与を行わない。麻酔下に心筋虚血再灌流モデルを作成し左冠動脈前下行枝灌流領域を12分間虚血にした後に90分間再灌流を行う。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。

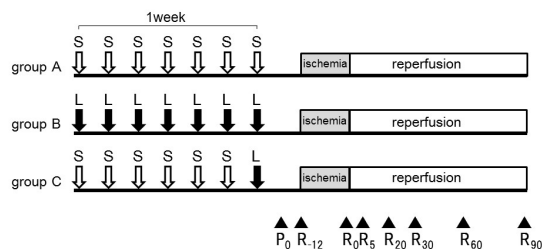
実験前日朝(24時間前)1回のみリラグルチド15 μ g/kgを皮下注射で投与する。各血行動態、再灌流後の心収縮力の回復率、再灌流性不整脈の出現率をコントロール群と比較検討する。

4. 研究成果

(1) プロトコール

35匹のブタ(24-35.3kg)をコントロール群(A群)、実験日1週間前から1日1回朝にリラグルチド15 μ g/kgを皮下注射で投与した群(B群)、実験前日のみ1日1回朝にリラグルチド15 μ g/kgを皮下注射で投与した群(C群)にランダムに分けた。各ポイントで血行

動態と心収縮力の計測をおこない比較検討した。ペースラインのP0、虚血直前のR-12、再灌流直前のR0、再灌流5、20、30、60、90分後をR5、R20、R30、R60、R90の8ポイントで計測した。



: %SS, 循環動態測定,
S: saline, L: liraglutide

(2) 統計

群間・群内比較には分散分析と Student-Newman-Keuls (SNK) post hoc test を行い、VF と VT の発生率に関しては 2 検定を行った。p < 0.05 を有意差ありとした。

(3) VT/VF の発生率

3群間で再灌流10分以内の心室細動および心室頻拍の発生率とリドカインの使用量には有意差を認めなかった。

Table 1. Incidence of ventricular fibrillation (VF) or ventricular tachycardia (VT) and total amount of lidocaine used during the first 10 min after reperfusion

	Group A	Group B	Group C
Total Number	12	12	11
Exclusions (Intractable VT/VF)	4	4	3
Lidocaine (mg/kg)	2.3 ± 1.0	1.9 ± 0.4	2.7 ± 1.0

Values are mean ± SD.

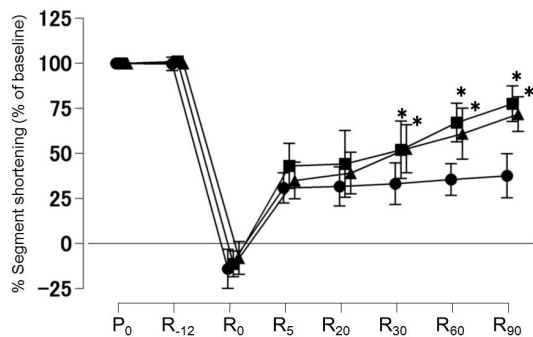
(4) 血行動態

左室拡張終期圧は R90 のポイントで A 群の 6.0 ± 1.8 mmHg に対して C 群では 3.9 ± 1.8 mmHg と有意に低かった。冠血流量は R5 のポイントで A 群の 54 ml/min に対して B 群では 31 ml/min と有意に低かったが P0 のポイントとの血流比が A 群は 54/32 (1.7) B 群は 31/20 (1.6) とほぼ同等であり、同等の再灌流傷害は生じていたものと解釈した。心拍数、平均動脈圧、最大左室内圧上昇速、左室収縮期圧は全てのポイントにおいて A 群との間に有意差を認めなかった。

(5) 局所心筋短縮率(%SS)

%SS = (拡張末期心筋長 - 収縮期末心筋長) / 拡張末期心筋長 で求めた。P0 での局所心筋短縮率(%SS)を 100%として各ポイントでの%SSの改善率を比較した。R30、R60、R90の%SSの改善率は A 群で 33 ± 12%、36 ± 9%、38 ± 12%であった。これに対し、B 群では R30、R60、R90 が 52 ± 16%、67 ± 10%、76 ± 10%

C 群では R30、R60、R90 が 53 ± 14%、61 ± 14%、72 ± 10% と有意な改善を認めた。



[図 1] 局所心筋短縮率 (%SS)

Values are expressed as mean ± SD.

*: p < 0.05 vs group A.

図 1 : Group A () group B () group C () .

(6) 考察

1 週間 1 日 1 回 GLP-1 受容体作動薬リラグルトドを 15 μg /kg を皮下注射で投与した群ではコントロール群と比較し心筋スタンピングからの回復を改善した。リラグルトドは心筋スタンピングに対して保護作用があり、継続的な GLP-1 受容体作動薬の投与は心筋虚血再灌流に対し心筋保護効果があることが示唆された。

実験前日 1 日 1 回のみ GLP-1 受容体作動薬リラグルトドを 15 μg /kg を皮下注射で投与した群でもコントロール群と比較し心筋スタンピングからの回復を改善した。24 時間前のリラグルトド投与は心筋スタンピングに対して保護作用があった。

GLP-1 受容体作動薬による心筋スタンピングに対する保護作用は継続投与のみならず、単回投与でも享受できる可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 5 件)

Yoshitomi O, Ichinomiya T, Inadomi C, Murata H, Shibata I, Maekawa T, Nagayasu T, Hara T: A case of acute coronary syndromes during operation, resulting in ventricular. Acta Medica Nagasakiensia 査読有 61, 2016, 27-31

吉富 修, 吉崎真依, 岡田恭子, 柴田伊津子, 嬉野浩行, 原 哲也: 心筋スタンピングに対する PDE 阻害薬ミルリノンの保護作用における p38MAPK の役割. 長崎医学会雑誌 査読有 91(4), 2016, 357-363

Murata H, Yoshida M, Ichinomiya T, Shibata I, Hara T: Combined airwayscope and fiberoptic bronchoscopic airway management in a patient with a tracheal bronchus. J Cardiothorac Vasc Anesth. 査読有 29(2), 2015, e19-20

高松渥子, 柴田伊津子, 吉富 修, 前川拓治, 趙 成三, 原 哲也, 縦隔腫瘍摘出中

に冠動脈攣縮による心停止をきたした1症例、
日本臨床麻酔学会誌、査読有、35、2015、21-26
岡田恭子、一ノ宮大雅、関野元裕、村田
寛明、柴田伊津子、吉富 修、前川拓治、原 哲
也、心大血管への浸潤を伴う巨大縦隔腫瘍摘
出術の周術期管理、長崎医学会雑誌、査読有、
89(4)、2014、195-199

〔学会発表〕(計1件)

柴田伊津子、GLP-1 アナログがブタのスタ
ン心筋の回復に与える影響、日本麻酔科学会
第61回学術集会、2014年5月15-17日、パ
シフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕(計0件)

なし

〔その他〕(計0件)

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柴田 伊津子 (SHIBATA, Itsuko)
長崎大学・病院(医学系)・助教
研究者番号：10404245