

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861237

研究課題名(和文) 高血圧性肥大心筋に対するデクスメトミジンの直接心筋保護効果

研究課題名(英文) Direct cardioprotective effect of dexmedetomidine against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium

研究代表者

吉川 裕介 (Yoshikawa, Yusuke)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40721759

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)：デクスメトミジンは高血圧性肥大心筋において、正常心筋とは異なるメカニズムにより、虚血再灌流障害に対する直接心筋保護作用を発揮することが明らかとなった。正常心筋ではデクスメトミジンは α_2 アドレナリン受容体を介した内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の活性化により新保護作用を発揮するが、肥大心筋においては、デクスメトミジンの心保護作用は発現が増加している α_2 アドレナリン受容体ではなく、発現が正常に保たれているイミダゾリン1受容体を介していることが示唆され、さらにその保護作用はeNOS非依存的である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study revealed that dexmedetomidine maintains the direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium via different mechanism from normal healthy heart. Dexmedetomidine protects normal healthy heart through eNOS phosphorylation via α_2 adrenoreceptor. On the other hand, the results of the present study revealed that the cardioprotective effect of dexmedetomidine in hypertensive hypertrophied myocardium is via imidazoline 1 receptor, which remains in normal expression level, not via α_2 adrenoreceptor, which is up-regulated in hypertrophied myocardium. Furthermore, our data indicated that eNOS phosphorylation does not contribute to the cardioprotective effect of dexmedetomidine in hypertensive hypertrophied myocardium.

研究分野：麻酔科学

キーワード：デクスメトミジン 虚血再灌流障害 高血圧 イミダゾリン

1. 研究開始当初の背景

デクスメトミジン (DEX) は自律神経を介さずに心筋に直接作用することにより、虚血再灌流障害に対して直接心筋保護作用を持つことが報告されている。しかしながら、いくつかの心筋保護的介入の有効性が減弱あるいは消失すると考えられている何らかの病的な心筋において、DEX が心保護作用を発揮するかについては未知である。本研究では、臨床的に最も頻度が高く遭遇する病的な心筋である高血圧性肥大型心筋における、虚血再灌流障害に対する DEX の心保護作用について検証した。

2. 研究の目的

(1) 高血圧性肥大型心筋において、DEX は虚血再灌流障害に対して直接心筋保護作用を持つかどうかについて明らかにする。

(2) DEX の作用部位である β_2 アドレナリン受容体 (β_2 -AR) とイミダゾリン受容体、DEX の心筋保護作用をトリガーすると考えられている内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) のリン酸化に関して、DEX による心筋保護作用とそれらがどう関連するかについて、正常心筋と高血圧性肥大型心筋での違いを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 動物

高血圧性肥大型心筋モデルとして高血圧自然発症ラット (SHR)、対照としてウイスター京都ラット (WKY) を使用した。

(2) 虚血再灌流障害

それぞれのラットの摘出心臓をランゲンドルフ灌流装置を用いて灌流し、心機能として心拍数 (HR)、HR と左室圧の積 (RPP)、左室拡張末期圧 (LVEDP) を測定し、冠血流量 (CFR) も測定した。

(3) 虚血再灌流障害プロトコール

40 分間の灌流停止、120 分間の再灌流により虚血再灌流障害を作成した。それぞれの摘出心臓を対照群、DEX 群、DEX + ヨヒンビン (YOH) 群、DEX + EFA (エファロキサン) 群にランダムに振り分けた。DEX は虚血前に 30 分間投与し、心機能の各種パラメーター、再灌流終了後の左室梗塞サイズを計測した。

(4) ウェスタンブロッティング

DEX 投与後の左室心筋をサンプルとして、2A、2B、2C アドレナリン受容体、イミダゾリン 1 受容体について両種のラット間での発現量の違いを検討した。また、リン酸化 eNOS / eNOS に与える DEX の影響について、両種のラットにおいて検討した。

(5) 免疫染色

2A、2B、2C アドレナリン受容体、イミダゾ

リン 1 受容体の左室心筋における局在を、両種のラットにおいて免疫染色法により評価した。

(6) qRT-PCR

2A、2B、2C アドレナリン受容体、イミダゾリン 1 受容体の mRNA レベルでの発現量について両ラット間で比較した。

4. 研究成果

(1) DEX 投与による心機能と CFR への影響

正常心筋である WKY の単離心では、DEX により RPP が有意に低下し、CFR も有意に減少した。これらの変化は、 β_2 アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビンと β_2 アドレナリン受容体 + イミダゾリン 1 受容体拮抗薬であるエファロキサンで拮抗された。また、SHR においては、DEX は RPP を低下させなかったが、CFR は有意に減少し、WKY と同じくヨヒンビンとエファロキサンがこれを拮抗した。これらの結果より、DEX は β_2 アドレナリン受容体の働きにより、CFR を直接減少させ、正常心筋においては心機能も抑制することが示唆された。

(2) 再灌流後の心機能

再灌流後の RPP は、WKY と SHR 両ラットにおいて有意差は認めなかった。LVEDP は WKY では有意差は認めなかったが、SHR では DEX 群で有意に低下し、ヨヒンビンはこれを拮抗しなかったが、エファロキサンがこれを拮抗した。これらの結果より、DEX は SHR において、イミダゾリン 1 受容体を介して再灌流後の LVEDP を低下させることが示唆された。

(3) 梗塞サイズ

WKY と SHR 両種において、DEX は梗塞サイズを縮小した。WKY ではヨヒンビンとエファロキサンがこれを拮抗したが、SHR ではヨヒンビンでは拮抗されず、エファロキサンのみがこれを拮抗した。以上の結果より、WKY では DEX は β_2 アドレナリン受容体を介して梗塞サイズを縮小するのに対して、SHR では DEX はイミダゾリン 1 受容体を介して梗塞サイズを縮小することが示唆された。

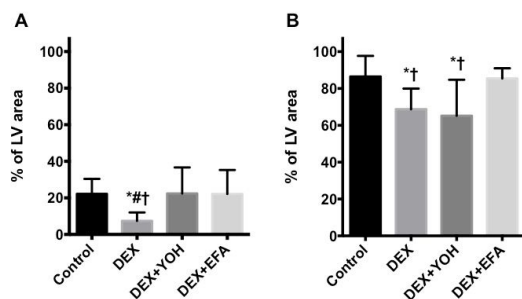


図. 心筋梗塞サイズ. A: WKY, B: SHR. DEX: デクスメトミジン, YOH: ヨヒンビン, EFA: エファロキサン, LV: 左室. データは平均 (SD) で表記. *P < 0.05 vs. Control, #P < 0.05 vs. DEX + YOH, †P < 0.05 vs. DEX + EFA.

(4) WKY, SHR における β_2 アドレナリン受容体とイミダゾリン 1 受容体の存在と発現変

化

免疫染色法により、WKY と SHR 両ラットの左室心筋組織に、各受容体が発現していることが示された。発現量の解析では、2A と 2B アドレナリン受容体が SHR では WKY に比べて mRNA、タンパク両レベルにおいて up-regulation していることが示された。2C アドレナリン受容体とイミダゾリン1受容体に関しては、WKY と SHR 間で有意差を認めなかった。

(5) eNOS のリン酸化

WKY では、DEX は eNOS のリン酸化 (Ser1177) を促進し、ヨヒンビンとエファロキサンにより拮抗されたのに対して、SHR では、DEX は eNOS のリン酸化に寄与しなかった。

(6) まとめ

本研究により、DEX は正常心筋とは異なり、肥大心筋においては発現が増加している。2 アドレナリン受容体ではなく、発現が正常に保たれているイミダゾリン1受容体を介して、虚血再灌流障害を軽減することが明らかとなった。さらにその保護作用は eNOS 非依存的である可能性が示唆された。また、DEX は正常心筋においては、その投与により直接的に心機能を抑制するのに対して、肥大心筋では、そうした DEX の心機能抑制作用は認められなかったことは、高血圧患者への臨床応用の観点からは有用な情報である。臨床応用本知見は、高血圧患者に対する新たな心保護戦略として期待でき、さらなる研究が求められる。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

Yusuke Yoshikawa, Naoyuki Hirata, Ryoichi Kawaguchi, Ryo Miyashita, Daisuke Maruyama, Michiaki Yamakage, Cardioprotective effect of dexmedetomidine against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium, ASA annual meeting, October 24, 2015 – October 28, 2015, San Diego (USA)

吉川裕介, 平田直之, 川口亮一, 宮下龍, 丸山大介, 茶木友浩, 山蔭道明, デクスメドミジンは高血圧性肥大心筋においても直接心筋保護作用を保持する, 日本心臓血管麻酔学会学術集会, 2015.10.9 – 2015.10.11, アクロス福岡 (福岡県福岡市)

Yusuke Yoshikawa, Naoyuki Hirata, Ryoichi Kawaguchi, Ryo Miyashita, Daisuke Maruyama, Michiaki Yamakage, Cardioprotective effect of dexmedetomidine against global ischemia/reperfusion injury

in the rat heart, ASA annual meeting, October 11, 2014 – October 15, 2014, New Orleans (USA)

吉川裕介, 平田直之, 川口亮一, 宮下龍, 丸山大介, 山蔭道明, デクスメドミジンは心房への直接作用により虚血再灌流障害による心房機能障害を軽減する, 日本心臓血管麻酔学会学術集会, 2014.9.20 – 2014.9.22, ホテル阪急エキスポパーク (大阪府吹田市)

吉川裕介, 平田直之, 川口亮一, 宮下龍, 丸山大介, 山蔭道明, デクスメドミジンは高血圧性肥大心筋における虚血再灌流障害に対して直接心筋保護作用を持つ, 日本麻酔科学会北海道東北支部学術集会, 2014.9.3, 札幌プリンスホテル (北海道札幌市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 裕介 (YOSHIKAWA, Yusuke)
札幌医科大学・医学部・研究員
研究者番号: 40721759

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

平田 直之 (HIRATA, Naoyuki)