

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：17601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2016～2019
課題番号：16K10943
研究課題名(和文) ヒト臍帯動脈におけるmyogenic response の検討

研究課題名(英文) Myogenic response of umbilical arteries

研究代表者

恒吉 勇男 (Isao, Tsuneyoshi)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：90301390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：臍帯動脈における血管反応性は、いまだに不明な点も多い。われわれは、出産直後のマウスから摘出した臍帯動脈において、Pressure Servo Control system を用いて動脈内腔の圧を変化させたところ、臍帯動脈は加圧に応じて強い oscillation を伴う収縮反応を惹起することを見出した今回、マウスの娩出された胎盤から臍帯動脈を摘出し、血管反応性を調べるとともに、血管内圧変化で血管収縮反応を生じるか検討した。さらに、ヒト臍帯動脈における各種麻酔薬の反応性ならびにそれらの myogenic mechanism (筋原生収縮機構) に及ぼす効果を合わせて検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臍帯動脈における筋源性収縮反応を検討することは、ヒト母体の臍帯血流を考える上で貴重な資料と成り得る。本実験結果から、臍帯動脈は強い筋源性収縮反応を呈することで、母体の血圧変動に対し一定の血流を維持する自動制御機能として重要な機能を持つこと、さらにその機能は NO により補正され、温度低下により機能が損なわれることが明らかになった。また手術時におけるアドレノメデュリンの測定結果から、アドレノメデュリンは手術侵襲に応じて分泌が増加し、生体反応に強く関与していることが示唆された。今後、アドレノメデュリンの役割に関する検討を推進していきたい。

研究成果の概要(英文)：Myogenic activation of vascular smooth muscle is the phenomenon underlying active force development in response to smooth-muscle stretch and/or increased pressure inside a blood vessel. It is considered, therefore, that myogenic responses may contribute to the control of organ blood flow. In the present investigation, we first discovered that the murine umbilical artery showed myogenicity in response to increased transmural pressure, suggesting that its myogenicity may be a component in fetoplacental blood flow autoregulation. These results suggest that the myogenic response is important in the physiological regulation of tone in murine umbilical arteries. Since the oscillations were inhibited by nifedipine and ryanodine, they were presumably at least partly dependent upon L-type Ca²⁺ channels and upon Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum.

研究分野：麻酔学

キーワード：臍帯動脈 筋源性収縮反応 血管反応性 NO アドレノメデュリン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Myogenic mechanism (筋原生収縮機構) とは、動脈や毛細血管において体血圧が急激に上昇、下降した際に、血管が自動的に収縮または拡張して血流を一定に保たせる生体反応である。動脈の血管平滑筋は、平滑筋を脱分極させるイオンチャンネルを開口させることで収縮反応を惹起する。これにより血管を通過できる血液が大幅に低下し、血流量が減少することになる。このシステムは、腎臓において特に発達しており、血圧の変化に影響を受けることなく糸球体濾過量を一定に維持する auto-regulation 反応として機能している。腎臓以外の臓器として、心臓の冠動脈、冠動脈、脳動脈などにこのメカニズムは発達しており、血圧の上昇・下降に伴う血流の増減に対する臓器障害を回避する防衛機能として重要な役割を担っている。しかしながら、臍帯動脈における血管反応性は、いまだに不明な点も多い。

2. 研究の目的

われわれは、出産直後のマウスから摘出した臍帯動脈において、Pressure Servo Control system を用いて動脈内腔の圧を変化させたところ、臍帯動脈は加圧に応じて強い oscillation を伴う収縮反応を惹起することを見出した。このことから、臍帯動脈は血圧変化に伴い収縮反応を生じる auto-regulation メカニズムを有していると推測されるが、これまでに臍帯動脈血管を用いた研究は少ない。今回、マウスの娩出された胎盤から臍帯動脈を摘出し、血管反応性を調べるとともに、血管内圧変化で血管収縮反応を生じるか検討する。さらに、臍帯動脈における各種麻酔薬の反応性ならびにそれらの myogenic mechanism (筋原生収縮機構) に及ぼす効果を合わせて検討する。

3. 研究の方法

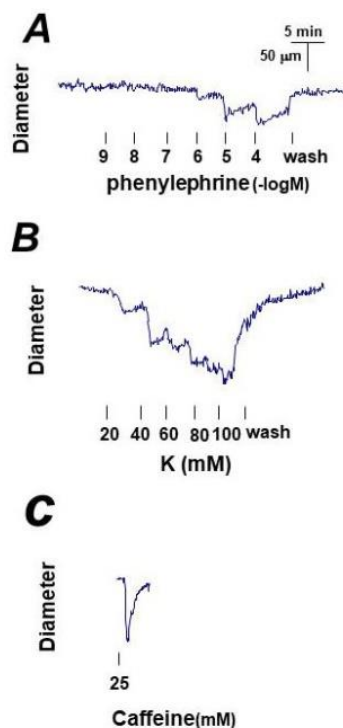
血管平滑筋は血流、圧、温度に対し血管径を一定に保とうとする筋原生収縮反応 (Myogenic response) を有していると考えられている。Myogenic response は、血圧の変動に対する血流調節機構として、腎臓、脳、心臓、冠動脈などの重要臓器に備わっているが、胎盤および臍帯動脈に存在するかは不明である Pressure Servo Control system はサーボコントロールで血管内圧を細かく調整でき shear stress や血圧に対する myogenic response の変化が観察可能となる。さらに、従来から当研究室で検討しているラット血管モデルにこれらのシステムを導入することで臍帯動脈にも強い myogenic response の変化を生じることを in vitro 研究で明らかにしている。臍帯動脈における実験結果は、myogenic response の胎盤-胎児循環への影響を知り得るのみならず、vascular auto-regulation 機構の変化を知るうえでも貴重なデータとなり得ると思われる。

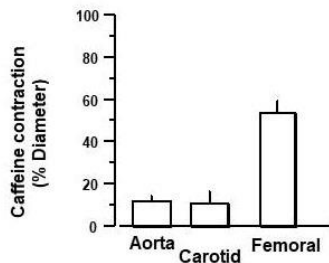
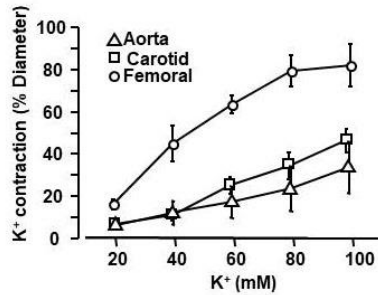
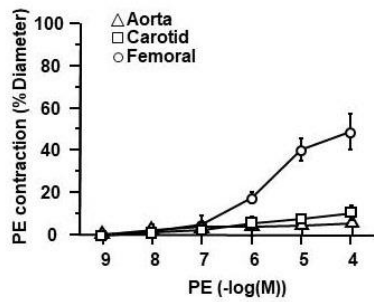
4. 研究成果

① 臍帯動脈における myogenic response の検討

臍帯動脈における血管反応性は、いまだに不明な点も多い。われわれは、出産直後のマウスから摘出した臍帯動脈において、Pressure Servo Control system を用いて動脈内腔の圧を変化させたところ、臍帯動脈は加圧に応じて強い oscillation を伴う収縮反応を惹起することを見出した。このことから、臍帯動脈は血圧変化に伴い収縮反応を生じる auto-regulation メカニズムを有していると推測されるが、これまでに臍帯動脈血管を用いた研究は少ない。今回、マウスの娩出された胎盤から臍帯動脈を摘出し、血管反応性を調べるとともに、血管内圧変化で血管収縮反応を生じるか検討した。さらに、臍帯動脈における各種麻酔薬の反応性ならびにそれらの myogenic mechanism (筋原生収縮機構) に及ぼす効果を合わせて検討する予定とした。

Background: Myogenic activation of vascular smooth muscle is the phenomenon underlying active force development in response to smooth-muscle stretch and/or increased pressure inside a blood vessel. It is considered, therefore, that myogenic responses may contribute to the control





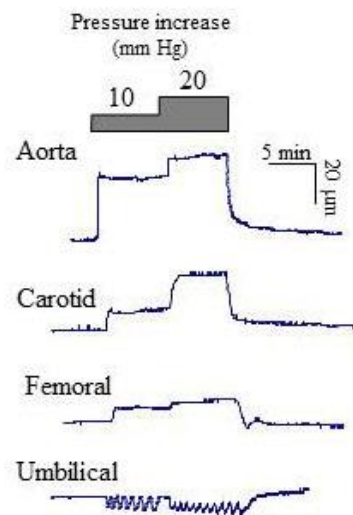
of organ blood flow. In the present investigation, we first discovered that the murine umbilical artery showed myogenicity in response to increased transmural pressure, suggesting that its myogenicity may be a component in fetoplacental blood flow autoregulation.

Methods: Intra-abdominal umbilical arteries obtained from near-term fetal mice (n=24) were cannulated and studied *in vitro*. Perfusion pressure was changed step-wise from 10 mmHg to either 20 or 30 mmHg. Halothane (0.5, 1.0, 2.0%) was investigated for its ability to inhibit the myogenicity.

Results: We found several unique characteristics of mice umbilical arteries. In umbilical arteries precontracted with prostaglandin F₂ · · (10⁻⁶M), the acetylcholine- and nitroprusside-induced relaxations were more strongly inhibited than those in similarly precontracted femoral arteries obtained from the same mice. Moreover, these umbilical arteries were very sensitive to in temperature changes (evident contraction when the temperature of the physiological solution was dropped from 37°C to 22°C), indicating that they may be important for fetal thermoregulation. Segments of these arteries, when exposed to increases in perfusion pressure from 10 to either 20 or 30 mmHg, developed myogenic contractions (9.1 and 17.3%

decreases in the baseline intraluminal diameter, respectively), followed by spontaneous oscillations. The frequency of these oscillations was 5 (range 4-7) or 9 (range 6-12) cycles min⁻¹ at 20 mmHg and 30 mmHg, respectively. Exposing of the vessels to a calcium-channel antagonist (nifedipine) or incubation in nominally calcium-free medium completely inhibited the myogenic tone and the oscillations. In contrast, the nitric oxide-synthase inhibitor L-NAME and the cGMP inhibitor methylene blue increased the duration and amplitude of the transients. Ryanodine also inhibited the oscillations, but the myogenic tone was sustained.

Conclusions: These results suggest that the myogenic response is important in the physiological regulation of tone in murine umbilical arteries. Since the oscillations were inhibited by nifedipine and ryanodine, they were presumably at least partly dependent upon L-type Ca²⁺ channels and upon Ca²⁺ release from the sarcoplasmic reticulum.



② アドレノメデュリンの手術侵襲に伴う変動に関する研究

臨床研究として、敗血症が疑われるような急性機能不全患者に対して、経時的に循環パラメータの変動を測定している。パラメータとして、アドレノメデュリンを主に検討している。アドレノメデュリン (AM) は強力な血管拡張作用を有する循環調節ペプチドであるが、他にも臓器保護作用や抗炎症作用、組織再生作用などが知られている。循環器疾患、炎症

性疾患、敗血症などで AM の血中濃度が増加するという報告はあるが、周術期にどのような変化を示すかについての報告は心臓血管手術以外ではほとんどない。今回、われわれは周術期における AM の変動および AM と各種炎症性パラメータとの相関を明らかにした。

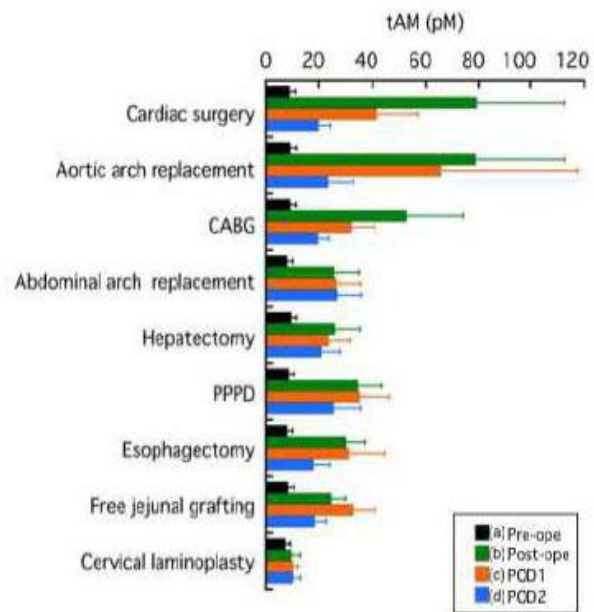
Background

Since the discovery of adrenomedullin (AM) as a vasodilatory peptide, it is now known

that AM exerts pleiotropic actions. The primary aim of this single-center prospective observational study was to examine the laboratory data in perioperative patients.

Methods:

The bioactive mature form (mAM) and intermediate form (iAM) of AM circulate in the bloodstream as major molecular forms. In this study, we measured total AM (tAM, which consists of mAM and iAM). AM levels were measured from blood samples obtained during the perioperative period, and other laboratory data were obtained from clinical record. Correlations between AM and laboratory or clinical parameters were determined by Spearman's rank correlation. $P < 0.05$ was considered as statistically significant



	Total	Cardiac Surgery	Aortic arch replacement	CABG	Abdominal aortic replacement	Hepatectomy	PPPD	Esophagectomy	Free jejunal grafting	Cervical laminoplasty	P-value*
n	123	14	16	10	12	14	12	15	15	15	
Male / Female	80 / 43	2 / 12	11 / 5	7 / 3	11 / 1	10 / 4	8 / 4	13 / 2	8 / 7	10 / 5	0.003
Age (year)	70 (63-77)	75 (68-81)	75 (70-79)	67 (63-77)	68 (65-73)	70 (63-73)	71 (61-78)	66 (63-73)	71 (68-79)	64 (50-72)	0.12
Height (cm)	160 (154-165)	149 (147-155)	160 (156-162)	162 (152-169)	163 (161-168)	159 (152-162)	157 (157-163)	164 (155-169)	165 (157-169)	161 (151-164)	0.002
Weight (kg)	58 (51-68)	47 (42-52)	57 (54-66)	63 (56-70)	64 (58-72)	58 (52-69)	58 (51-62)	60 (51-69)	56 (49-67)	64 (51-71)	0.006
Anesthetic technique											
Volatile	48	14	0	0	4	2	2	0	11	15	
TIVA	26	0	15	8	0	1	0	0	2	0	
Volatile+TIVA	4	0	1	2	0	0	0	0	1	0	< 0.001
Volatile+Epidural	33	0	0	0	4	11	9	8	1	0	
TIVA+Epidural	10	0	0	0	4	0	1	5	0	0	
Volatile+TIVA+Epidural	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
Surgical time (min)	417 (340-564)	356 (330-379)	445 (407-471)	400 (356-420)	364 (299-380)	340 (301-445)	658 (555-692)	623 (554-753)	578 (491-642)	191 (167-213)	< 0.0001
Anesthesia time (min)	519 (427-677)	466 (442-490)	536 (509-574)	514 (487-542)	455 (377-485)	416 (371-516)	698 (621-753)	720 (696-916)	704 (612-754)	272 (236-294)	< 0.0001
Blood transfusion (ml)	1050 (0-2177)	2160 (1819-2454)	2520 (2330-2762)	2145 (1670-2725)	1469 (850-2393)	260 (0-548)	1190 (629-1476)	100 (0-965)	250 (0-1025)	0	< 0.0001
Infusion (ml)	4235 (2795-5298)	2966(2569-3418)	5033 (4054-6048)	3734 (2907-4613)	4850 (3438-5411)	3111 (2303-4587)	4684 (4278-5752)	5715 (4969-7725)	4800 (3442-5225)	1850 (1525-2075)	< 0.0001
Blood loss (g)	1110 (330-2246)	2235 (1968-2739)	2623 (2241-3563)	2247 (1670-2725)	2051 (1396-2488)	480 (250-650)	1385 (823-1615)	380 (225-685)	490 (280-660)	50 (50-110)	< 0.0001
Urine (ml)	1320 (800-2260)	1625 (1181-2138)	2235 (1629-3313)	1400 (1251-2636)	820 (495-1135)	750 (353-1203)	1330 (1046-2028)	2430 (1210-3350)	1960 (1175-2405)	780 (550-1085)	< 0.0001
Balance (ml)	2295 (1320-3308)	1100 (818-1632)	2170 (1406-3539)	1986 (1024-2954)	3319 (2579-4134)	1967(1689-3126)	3221 (2956-3629)	3222 (2817-4402)	2530 (2045-4020)	810 (560-1360)	< 0.0001
Surgical stress score	0.60 (0.41-0.80)	0.94 (0.75-1.11)	1.02 (0.83-1.06)	0.73 (0.63-0.94)	0.64 (0.56-0.79)	0.33 (0.27-0.46)	0.80 (0.57-0.89)	0.54 (0.45-0.60)	0.48 (0.41-0.60)	-0.19 (-0.21--0.18)	< 0.0001

Results: 123 patients undergoing nine kinds of surgeries were included in this study. SOFAScore, APACHE II score, prepsin level, and interleukin-6 level were moderately correlated with tAM (Spearman's rho = 0.72, 0.61, 0.66, and 0.60, respectively) and mAM (Spearman's rho = 0.72, 0.58, 0.61, and 0.47, respectively). The strongest correlation was observed between AM and SOFA or APACHE II scores.

Conclusions: These findings suggested that blood AM levels may reflect the general condition of surgical patients. AM has the potential to be a clinical biomarker for perioperative medicine.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawano Taro, Yano Takeshi, Tsuneyoshi Isao	4. 巻 9
2. 論文標題 Evaluation of the Distance between the Epidural Puncture Point and the Thoracic Cavity Using CT Images in Japanese Adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia & Clinical Research	6. 最初と最後の頁 847-850
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4172/2155-6148.1000847	査読の有無 無
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 恒吉勇男	4. 巻 25 別冊春号
2. 論文標題 生体は微量なホルモンにより制御されている ホルモンの魅力にとりつかれて .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LiSA	6. 最初と最後の頁 73-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Takeshi Yano, Shuji Uchimura, Masumi Nagahama, Tetsu Yonaha, Masahiko Taniguchi, Isao Tsuneyoshi	4. 巻 55
2. 論文標題 Continuous hemodiafiltration for hypernatremia and a simple formula for stepwise regulation of the sodium concentration in a dialysate.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of clinical anesthesia	6. 最初と最後の頁 144-145
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 丸田豊明, 太田尾 剛, 與那覇 哲, 北村和雄, 恒吉勇男	4. 巻 39
2. 論文標題 【神経体液性因子の新展開】 周術期バイオマーカーとしてのアドレノメデュリン .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 循環制御	6. 最初と最後の頁 169-171
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 太田尾 剛、恒吉勇男
2. 発表標題 周術期におけるアドレノメデュリンの血中濃度は炎症性・感染性パラメータと関連する
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 興相聡志、恒吉勇男
2. 発表標題 全身麻酔前後での握力の回復率の検討
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新福玄二、恒吉勇男
2. 発表標題 転倒転落スコアを用いた後期高齢者心臓手術の予後検討：後ろ向き研究
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 恒吉勇男
2. 発表標題 循環作動性ホルモンの血管反応性
3. 学会等名 第37回日本循環制御医学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 太田尾 剛, 丸田豊明, 恒吉勇男
2. 発表標題 周術期におけるアドレノメデュリンと炎症性パラメータとの相関性
3. 学会等名 第37回日本循環制御医学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 與那覇 哲, 太田尾 剛, 丸田 豊明, 矢野 武志, 白阪 哲朗, 恒吉 勇男
2. 発表標題 敗血症における血漿アドレノメデュリンの時間的推移
3. 学会等名 日本循環制御医学会総会
4. 発表年 2019年

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----