

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10966

研究課題名(和文) 虚血再灌流障害に対するGLP-1受容体の役割と心筋保護戦略

研究課題名(英文) GLP-1 receptor agonists protect myocardium against ischemia-reperfusion injury

研究代表者

柴田 伊津子 (SHIBATA, Itsuko)

長崎大学・病院(医学系)・講師

研究者番号：10404245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病治療薬であるGLP-1受容体作動薬の長期投与による心血管合併症のリスク軽減効果が報告されているが、GLP-1の心筋スタニングに対する心筋保護効果に関する報告は少ない。今回、ブタの心筋スタニングモデルを用いてリラグルチドの虚血前または再灌流後の投与が心筋虚血再灌流傷害からの回復に与える影響について検討した。虚血前及び再灌流後の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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GLP-1受容体作動薬リラグルチドは2型糖尿病の治療薬である。更に心血管合併症のリスク軽減効果も報告されている。何故、心血管合併症のリスク軽減効果が認められるのかはすべてが解明されている訳ではない。今回、GLP-1受容体を介した心筋保護には薬理的プレ及びポストコンディショニング効果の可能性が示唆された。これは、周術期に糖尿病患者に使用することで周術期に心筋保護効果を得られ心筋虚血のリスクを抑えることができる可能性があることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Administration of GLP-1 receptor agonists has the effect of reducing the risk of cardiovascular complications. However, there are few reports on the protective effect of GLP-1 on myocardial stunning.

In this study, we investigated the effect of pre-ischemic or post-reperfusion administration of liraglutide on recovery from myocardial ischemia-reperfusion injury in a porcine myocardial stunning model. Administration prior to ischemia and after reperfusion has been shown to improve recovery from myocardial stunning.

研究分野：麻酔・蘇生学

キーワード：GLP-1アナログ 心筋スタニング 心筋虚血再灌流傷害 リラグルチド 糖尿病治療薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化や食生活の欧米化により、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もある。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、日本の糖尿病人口は年々増加の一途をたどっており、糖尿病患者の増加は日本を含む先進国だけでなく途上国でも問題となっている。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、糖尿病患者が増加傾向にある現状では今後ますますの冠動脈疾患患者の増加が懸念される。

GLP-1 受容体作動薬リラグルチドは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いる。GLP-1 受容体作動薬の長期投与による心血管合併症のリスク軽減効果が報告されているが、GLP-1 の心筋スタニングに対する薬理的プレ及びポストコンディショニング効果と機序に関する報告は少ない。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。また短期的な投与で心保護効果を受容できるとなればその利用範囲は広がり、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。

2. 研究の目的

心筋虚血再灌流障害に対するグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の心筋保護作用に関する研究を行う。心筋虚血再灌流障害のうち特に心筋スタニングに対する薬理的プレ及びポストコンディショニング効果とその機序の解明を目的とする。今回使用する GLP-1 受容体作動薬リラグルチドは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いる。GLP-1 受容体作動薬の長期投与による心血管合併症のリスク軽減効果が報告されているが、短期投与による心保護効果に関する報告は少ない。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ベ、心尖部より左心室腔内へ左室圧(LVP)測定用トランスデ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)測定用の一対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。

測定項目

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)と心収縮力(局所心筋短縮率)を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分後の8ポイントで測定する。

再灌流性不整脈の出現頻度の検討するために、各群の再灌流後10分間の心室頻拍と心室細動の出現率を求める。

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解明

薬理的プレコンディショニング効果の機序解明

虚血30分前にリラグルチド5 μ g/kgを静脈投与(early preconditioning)と虚血24時間前にリラグルチド15 μ g/kgを皮下注射で投与(late preconditioning)した群の比較検討。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。

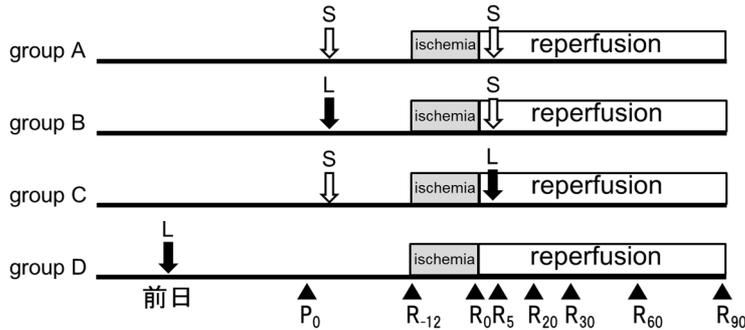
薬理的ポストコンディショニング効果の機序の解明

虚血再灌流直後にリラグルチド5 μ g/kgを静脈投与(postconditioning)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

46匹のブタ(22.1-35.3kg)をコントロール群(A群)、虚血30分前にリラゲルチド5 μ g/kgを静脈投与した群(B群)、虚血再灌流直後にリラゲルチド5 μ g/kgを静脈投与した群(C群)実験前日のみ1日1回朝にリラゲルチド15 μ g/kgを皮下注射で投与した群(D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。ベースラインの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:生理食塩水、L:リラゲルチド

(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

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

Values are mean ± SD.

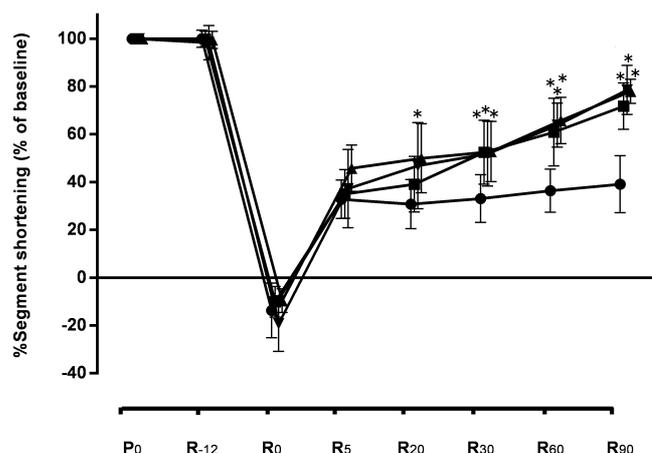
(4) 血行動態

最大左室内圧上昇速度、平均動脈圧、左室収縮期圧は全ての測定ポイントにおいて群間に有意差を認めなかったが、B 群内では最大左室内圧上昇速度が P₀ と比較して R₃₀、R₆₀、R₉₀ のポイントで有意に上昇、平均動脈圧が P₀ と比較して R₆₀ のポイントで有意に上昇、左室収縮期圧が P₀ と比較して R₆₀、R₉₀ のポイントで有意に上昇していた。C 群内では最大左室内圧上昇速度、平均動脈圧及び左室収縮期圧が P₀ と比較して R₉₀ のポイントで有意に上昇していた。D 群内では最大左室内圧上昇速度が P₀ と比較して R₆₀、R₉₀ のポイントで有意に上昇していたが、平均動脈圧と左室収縮期圧は群内に有意差を認めなかった。

左室拡張終期圧は R₉₀ のポイントで A 群の 6.6 ± 2.5 mmHg に対して B 群では 4.0 ± 2.1 mmHg と有意に低かった。冠血流量はすべての群で P₀ と比較して R₅ のポイントで有意に増加していた。心拍数は R₅ のポイントで A 群と比較して C 群で有意に低下を認めたが、すべての群で群内に有意差を認めなかった。

(5) 局所心筋短縮率(%SS)

局所心筋短縮率(%SS)は(拡張末期心筋長 - 収縮期末期心筋長) / 拡張末期心筋長で求めた。P₀での%SSを100%として各測定ポイントでの%SSを比較した。コントロールであるA群ではR₂₀、R₃₀、R₆₀、R₉₀の%SSは31±10%、33±10%、36±9%、39±12%であった。これに対し、B群ではR₃₀、R₆₀、R₉₀で52±14%、64±9%、79±10%、C群ではR₂₀、R₃₀、R₆₀、R₉₀が50±14%、53±13%、66±10%、78±5%、D群ではR₃₀、R₆₀、R₉₀で53±13%、61±14%、72±10%とA群と比較してB,C,D群共に有意な改善を認めた。



[局所心筋短縮率 (%SS)]

Values are expressed as mean ± SD.

*: p < 0.05 vs group A.

□: Group A (○), group B (□),
group C (△), group D (◇).

(6) 考察

GLP-1 受容体作動薬リラグルチドを虚血 30 分前に静脈投与した群(虚血前投与群)と虚血再灌流直後に静脈投与した群(虚血後投与群)は共にコントロール群と比較し心筋スタニングから虚血部位の局所心筋短縮率(%SS)の回復改善を認めた。両群ともに最大左室内圧上昇速度や平均動脈圧、左室収縮期圧が上がっているため、GLP-1 受容体作動薬による直接的な強心作用が一部関与していると推測される。一方で虚血前及び虚血後投与群共に最大左室内圧上昇速度が上がる前から%SSの回復が認められている。よって、強心効果だけでなく薬剤性プレコンディショニング様効果も関与しているものと考えられる。また、実験前日1日1回のみGLP-1受容体作動薬リラグルチド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ニングからの回復を改善した。この群ではほとんど循環動態に影響することなく心筋スタニングに対して保護効果をもとめた。24時間前のリラグルチド投与は薬剤性プレコンディショニング様効果によるものと推察される。

GLP-1 受容体作動薬リラグルチドの心筋スタニングに対する心収縮力回復の機序としては、虚血部位に対する薬剤性コンディショニング様効果に加え、リラグルチド投与数十分後にはGLP-1 受容体作動薬による陽性変力作用も影響していると思われる。尚、%SSの改善率は前日投与群と虚血前・後投与群で差がないため、陽性変力作用は主に正常心筋に作用しているものと考えられる。

GLP-1 受容体作動薬による心筋スタニングに対する保護作用は現在の臨床使用方法である手術前日投与で心筋収縮力回復改善効果が得られることが証明された。また、現在の臨床使用方法とは異なるが、GLP-1 受容体作動薬リラグルチドは虚血 30 分前もしくは虚血再灌流直後の静脈投与でも同様の効果を楽しむことが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10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shiraishi Saki, Cho Sungsam, Akiyama Daiji, Ichinomiya Taiga, Shibata Itsuko, Yoshitomi Osamu, Maekawa Takuji, Ozawa Eisuke, Miyaaki Hisamitsu, Hara Tetsuya	4. 巻 33
2. 論文標題 Sevoflurane has postconditioning as well as preconditioning properties against hepatic warm ischemia?reperfusion injury in rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 390-398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02642-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 田口 美弥子, 金子 翔平, 一ノ宮 大雅, 鈴木 悠, 柴田 伊津子, 原 哲也	4. 巻 22
2. 論文標題 周術期アセトアミノフェン投与は心臓手術後の高体温を抑制する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 175-175
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 有
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 飛永 祥平, 吉崎 真依, 柴田 伊津子, 一ノ宮 大雅, 村田 寛明, 原 哲也	4. 巻 38
2. 論文標題 幽門閉鎖症を合併した接合部型先天性表皮水疱症の新生児に対し、腹腔鏡下根治術を施行した一例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 281-281
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 有
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 中尾 秋葉, 吉崎 真依, 柴田 伊津子, 吉富 修, 前川 拓治, 原 哲也	4. 巻 39
2. 論文標題 人工心肺下の肝臓摘出と自家移植を必要とした下大静脈原発性平滑筋肉腫切除術の周術期管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本臨床麻酔学会誌	6. 最初と最後の頁 26-31
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 有
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 横山 明弘、柴田 伊津子、一ノ宮 大雅、石崎 泰令、村田 寛明、原 哲也	4. 巻 22
2. 論文標題 低侵襲心臓手術における腓腹筋局所酸素飽和度とblood volume indexの変化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 344-344
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 有
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 原田 弥生、石崎 泰令、吉崎 真依、一ノ宮 大雅、柴田 伊津子、原 哲也	4. 巻 22
2. 論文標題 TAVI新規参入病院における、TAVIでの様々な合併症、症例報告	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 352-352
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 有
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 三尾 友理、一ノ宮 大雅、稲富 千亜紀、柴田 伊津子、原 哲也	4. 巻 23
2. 論文標題 小児癌手術においてミダゾラムの併用によりプロポフォールを減量したTIVAの2症例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Anesthesia	6. 最初と最後の頁 148-148
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 有
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 吉富 修、吉崎 真依、岡田 恭子、柴田 伊津子、嬉野 浩行、原 哲也	4. 巻 91
2. 論文標題 心筋スタニングに対するPDE 阻害薬ミルリノンの保護作用におけるp38MAPKの役割	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 長崎医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 357-363
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 有
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 Yoshitomi O, Ichinomiya T, Inadomi C, Murata H, Shibata I, Maekawa T, Nagayasu T, Hara T	4. 巻 61
2. 論文標題 A case of acute coronary syndromes during operation, resulting in ventricular.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Medica Nagasakiensia	6. 最初と最後の頁 27-31
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 有
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 井上 陽香, 一ノ宮 大雅, 石崎 泰令, 柴田 伊津子, 吉富 修, 原 哲也	4. 巻 20
2. 論文標題 体外式左心補助人工心臓装着術と同時に開腹胆嚢摘出術を施行した1例	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cardiovascular Anesthesia	6. 最初と最後の頁 295-295
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 有
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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 飛永 祥平, 一ノ宮 大雅, 柴田 伊津子, 関野 元裕, 尾長谷 喜久子, 原 哲也
2. 発表標題 動脈位血流転換術(Jatene手術)後患者における自己弁温存大動脈基部置換術(David手術)の麻酔経験
3. 学会等名 第24回日本心臓血管麻酔学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 伊津子, 吉富 修, 石崎 泰令, 前川 拓治, 原 哲也
2. 発表標題 GLP-1受容体作動薬リラグルチドの虚血前または再灌流後投与はブタのスタン心筋からの回復を改善させる
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山 明弘, 柴田 伊津子, 一ノ宮 大雅, 村田 寛明, 前川 拓治, 原 哲也
2. 発表標題 低侵襲心臓手術中の下肢血流モニタリングにおける局所酸素飽和度 (rSO ₂)とblood volume index (BVI)に関する調査
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口 美弥子, 金子 翔平, 一ノ宮 大雅, 鈴木 悠, 柴田 伊津子, 原 哲也
2. 発表標題 周術期アセトアミノフェン投与は心臓手術後の高体温を抑制する
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会 第23回学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飛永 祥平, 吉崎 真依, 柴田 伊津子, 一ノ宮 大雅, 村田 寛明, 原 哲也
2. 発表標題 幽門閉鎖症を合併した接合部型先天性表皮水疱症の新生児に対し, 腹腔鏡下根治術を施行した一例
3. 学会等名 日本臨床麻酔学会 第38回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山 明弘, 柴田 伊津子, 一ノ宮 大雅, 石崎 泰令, 村田 寛明, 原 哲也
2. 発表標題 低侵襲心臓手術における腓腹筋局所酸素飽和度とblood volume indexの変化
3. 学会等名 心臓血管麻酔学会 第22回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原田 弥生、石崎 泰令、吉崎 真依、一ノ宮 大雅、柴田 伊津子、原 哲也
2. 発表標題 TAVI新規参入病院における、TAVIでの様々な合併症、症例報告
3. 学会等名 心臓血管麻酔学会 第22回学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三尾 友理、一ノ宮 大雅、稲富 千亜紀、柴田 伊津子、原 哲也
2. 発表標題 小児癌手術においてミダゾラムの併用によりプロポフォールを減量したTIVAの2症例
3. 学会等名 日本小児麻酔学会 第23回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井上 陽香、一ノ宮 大雅、石崎 泰令、柴田 伊津子、吉富 修、原 哲也
2. 発表標題 体外式左心補助人工心臓装着術と同時に開腹胆嚢摘出術を施行した1例
3. 学会等名 日本心臓血管麻酔学会 第21回学術大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 横山 明弘、柴田 伊津子、井上 陽香、一ノ宮 大雅、村田 寛明、原 哲也
2. 発表標題 大動脈縮窄症に対する成人期初回手術の麻酔管理
3. 学会等名 九州麻酔科学会第54回大会
4. 発表年 2016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
--	---------------------------	-----------------------	----