

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11056

研究課題名(和文)敗血症性腎障害におけるアドレナリン受容体の関与

研究課題名(英文)Effects of adrenaline receptor on septic renal injury

研究代表者

上村 裕一 (Kanmura, Yuichi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：30211189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：アドレナリン受容体は腎障害の進展において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。肺血症性腎障害は炎症反応や酸化ストレスが大きく影響しており、ベータ受容体拮抗薬であるランジオロールは腎保護効果を発揮することが明らかとなった。腎障害においては抗炎症作用や抗酸化作用が臓器保護作用があることが判明したので、これらの点に注目して創薬化へとつなげる予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺血症腎障害は現在有効な治療法が確立していない。今回の研究ではアドレナリン受容体が病態に大きく関与していることが明らかとなった。今後の治療薬や更なる病態解明に貢献したと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Adrenoceptors have been shown to play an important role in the development of renal injury. Inflammatory reaction and oxidative stress greatly influence pulmonary nephropathy, and it was revealed that landiolol, a beta-receptor antagonist, exerts renal protective effects. In renal disorders, anti-inflammatory and antioxidant effects have been found to have organ-protecting effects, so we will focus on these points and lead to drug discovery.

研究分野：麻酔

キーワード：肺血症 急性腎障害 ランジオロール

## 1. 研究開始当初の背景

敗血症においては現在においても明らかな有効性を示した治療薬は存在していない。これまでにさまざまな治療薬が基礎研究において可能性を示したが、その後の大規模臨床研究により有効性が否定されてきた。本研究開始当初に発表された臨床研究において、敗血症に受容体拮抗薬であるエスモロールが死亡率を改善し、腎障害を抑制するという報告があった。有効性の機序としては、交感神経系亢進の抑制、レニン - アンギオテンシン系の抑制、抗炎症といった機序が考えられたが、詳細は不明なままだった。受容体拮抗薬は心拍数を抑制し心仕事を減少させる作用が全身性の組織・臓器障害を抑制する可能性が示唆されていた。

## 2. 研究の目的

今回の研究においては敗血症における臨床研究において有効性を示した受容体拮抗薬の臓器保護作用を、動物実験や細胞実験の基礎研究で作用機序を明らかとすることを目的とした。受容体拮抗薬は交感神経の抑制を主たる作用としているが、他にも同作用を有する薬剤は多数存在している。その中で受容体拮抗薬が特異的に敗血症に対して、有効性を示すのかは明らかとなっていなかった。そこで今回の研究においては、エスモロールと同薬効も受容体拮抗薬であるランジオロールを投与して、ラットを用いた動物実験において敗血症性腎障害が改善できるかを調べ、同時に細胞を用いた実験においてミトコンドリアにおける炎症性サイトカインや酸化ストレスがどのように腎障害の発展機序に参与しているかを調べ、ランジオロールの有効性を明らかとすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

ラットにイソフルランを投与し全身麻酔で人工呼吸管理し、採血のために総頸動脈と薬剤投与のために内頸動脈にカテーテルを留置した。LPSを投与し敗血症モデルを作成し、ランジオロール投与群と非投与群とで比較検討した。実験はLPS投与前、3、6時間後において、血中Cr、Lac、炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)、酸化ストレスマーカー(尿中8-OHdG)を測定した。また酸素代謝測定装置フラックスアナライザーを用いて、ミトコンドリアにおいて生じた炎症性サイトカインによる障害をランジオロールが改善するかを調査した。具体的には、TNF- $\alpha$ 添加群と非添加群において、ミトコンドリアにおける基礎酸素消費量、最大酸素消費量、ATP産生量を比較検討した。

## 4. 研究成果

LPS投与腎障害において、ランジオロールは有意に腎障害を改善した。LPS投与群では3時間後、6時間後において有意な血中Crの上昇が見られたが、ランジオロールの持続投与により、これらの上昇は抑制された。また敗血症における組織障害の指標とされている血中Lac値もLPS投与により上昇したが、ランジオロールの同時投与により抑制された。ミトコンドリアにおいては炎症性サイトカインの中で、TNF- $\alpha$ が基礎酸素消費量を増大させ、ATP産生量を低下させており、活性酸素の産生を増大させていた。このことは組織において酸素が有効なATP産生に利用されずに、活性酸素の産生へと傾いていることを示していると考えられた。ランジオロールの添加はこのTNF- $\alpha$ によるミトコンドリアでの酸素利用障害を改善した。以上の動物実験及び細胞実験の結果から、ランジオロールの臓器保護の機序としては、炎症性サイトカインや酸化ストレスの作用を抑制していることが明らかとなった。

今回の研究においては連続的に測定した血圧に関してはランジオロール投与群と非投与群とは有意差はなかった。したがって、単なる血行動態の改善が腎保護作用に関与したとは考えられなかった。受容体拮抗薬の本来の作用は心拍数の抑制であるが、ランジオロールは他にも単独で、抗炎症作用や抗酸化作用を発揮する可能性が示唆された。これらの作用は細胞内ミトコンドリアにおい

て直接的に作用し、腎保護効果を発揮する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 清永夏絵、森山孝宏、上村裕一
2. 発表標題 炎症性サイトカインTNF- のミトコンドリア機能への関与とランジオロールの組織保護効果についての検討
3. 学会等名 日本循環制御医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清永夏絵、森山孝宏、上村裕一
2. 発表標題 炎症性サイトカインのミトコンドリア機能への作用とランジオロールの組織保護効果
3. 学会等名 日本麻酔学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kiyonaga Natsue, Moriyama Takahiro, Kanmura Yuichi
2. 発表標題 Effects of TNF- on the mitochondrial functions and the tissue-protecting effects of Landiolol
3. 学会等名 Anesthesiology of annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究分担者	森山 孝宏  (Moriyama Takahiro)  (20593651)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授    (17701)	