

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2010

課題番号：18591708

研究課題名（和文） 移植対象臓器血管に対する周術期薬物の直接作用に関する研究

研究課題名（英文） Research regarding direct actions of perioperative agents on blood vessels of transplantable organs

研究代表者

赤田 隆（AKATA TAKASHI）

九州大学・大学院医学研究院・麻酔・蘇生学・准教授

研究者番号：10260382

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード： 血管平滑筋薬理学、臓器移植、周術期

## 1. 研究計画の概要

移植対象臓器血管に対する、現在、周術期に頻用されている種々の揮発性吸入麻酔薬、静脈麻酔薬、血管作動薬、鎮静薬の直接作用とその臨床関連性を検討するとともに、内皮除去実験、種々の薬理学的阻害薬を用いた実験、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度測定実験、脱膜化実験、ミオシン軽鎖リン酸化量測定実験により、その機序を可能な限り解明することを目的とした基礎研究である。

## 2. 研究の進捗状況

過去3年間、移植手術中やその術後管理に用いられる周術期薬物が移植対象臓器である肝臓、腎臓、小腸を栄養する動脈の血管緊張度や血管応答性に及ぼす直接作用を検討してきた。具体的には、等尺性張力測定法や細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度測定法を用いて、揮発性麻酔薬（イソフルラン、セボフルラン）や静脈麻酔薬（ミダゾラム、エトミデート等）が、ラットより摘出した肝動脈、腎動脈、腸間膜動脈に及ぼす直接作用を、内皮存在下あるいは非存在下に検討、さらに血管間で作用を比較、検討し、その臨床関連性を探ってきた。イソフルランやセボフルランは、交感神経系伝達物質であるノルアドレナリンに対する収縮反応を、腸間膜動脈では内皮依存性に増強したが、内皮非存在下では遷延性に抑制した。一方、肝動脈や腎動脈では、内皮の有無にかかわらずノルアドレナリン収縮反応を抑制した。これらの結果から、イソフルランやセボフルランは、浅麻酔下やノルアドレナリン投与下では、移植小腸への血流を低下させる危険性が示唆された。一方、移植肝や移植腎への血流を低下させる直接作用の存在は認

めなかった。麻酔導入や脳保護目的に投与されるエトミデートも、腸間膜動脈において、ノルアドレナリン収縮反応を内皮依存性に増強したが、内皮非存在下では抑制した。従って、小腸移植を受けた患者での使用は好ましくないと考えられた。一方、ミダゾラムにはノルアドレナリン収縮反応増強作用を認めなかった。また、イソフルラン、セボフルラン、エトミデートは、血管平滑筋細胞に直接的に作用して、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度の上昇を抑制するとともに収縮蛋白系の  $Ca^{2+}$ 感受性を抑制することで、血管平滑筋を弛緩させることが明らかとなった。実験はほぼ終了段階にあり、本年度は、データの解析を行い、数編の論文を投稿する計画である。その流れの中で、必要性が認められれば、追加実験も適宜、行っていく計画である。

## 3. 現在までの達成度

②計画通りに研究を遂行できているので、おおむね順調に終了しつつある。

## 4. 今後の研究の推進方策

上述のごとく、実験はほぼ終了段階にあり、本年度は、データの解析を行い、数編の論文を投稿する計画である。その流れの中で、必要性が認められれば、追加実験も適宜、行っていく計画である。

将来的には、動物を用いた我々の過去の研究や本研究の結果を踏まえて、摘出ヒト血管を用いた研究へと発展させていきたいと考えている。本研究終了後、2010年度以降に、そのための研究費を申請する計画である。

5. 代表的な研究成果

(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6件)

- ① Shirozu K, Akata T, Yoshino J, Setoguchi H, Morikawa K, Hoka S: The mechanisms of the direct action of etomidate on vascular reactivity in rat mesenteric resistance arteries. *Anesthesia and Analgesia* 108: 496-507, 2009, 査読有り
- ② Akata T: Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 1: basic mechanisms controlling cytosolic  $Ca^{2+}$  concentration and the  $Ca^{2+}$ -dependent regulation of vascular tone. *Journal of Anesthesia* 21: 232-242, 2007, 査読有り
- ③ Akata T: Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 2: regulatory mechanisms modulating  $Ca^{2+}$  mobilization and/or myofilament  $Ca^{2+}$  sensitivity in vascular smooth muscle cells. *Journal of Anesthesia* 21: 232-242, 2007, 査読有り
- ④ Akata T: General anesthetics and vascular smooth muscle: direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. *Anesthesiology* 106: 365-391, 2007 査読有り
- ⑤ 赤田 隆, 泉 薫, 吉野 淳, 白水 和宏: 抵抗血管におけるノルアドレナリン収縮反応に及ぼす揮発性麻酔薬の影響 -加齢、高血圧、糖尿病に伴う変化に注目して- *日本臨床麻酔学会誌* 27: 207-217, 2007, 査読有り(招待)
- ⑥ 赤田 隆: 揮発性麻酔薬の血管平滑筋細胞への直接作用とその機序 *臨床麻酔* 31: 833-844, 2007, 査読無し(招待)

[学会発表] (計17件)

- ① Shirozu K, Akata T: Mechanisms behind contractile response to norepinephrine or KCl in rat small mesenteric arteries. 2008 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 18-22, 2008, Orlando, U. S. A.
- ② Shirozu K, Yoshino J, Setoguchi H, Morikawa K, Akata T: Mechanisms behind the action of etomidate on vascular reactivity in isolated mesenteric arteries. 2008 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 18-22, 2008, Orlando, U. S. A.
- ③ Yoshino J, Shirozu K, Morikawa K,

Setoguchi H, Akata T: Age-related changes in vascular action of general anesthetics in isolated small mesenteric arteries.

2008 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 18-22, 2008, Orlando, U. S. A.

④ Yoshino J, Shirozu K, Akata T: Vascular response to volatile anesthetics is altered in small mesenteric arteries from diabetic rats.

2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 13, 2007, San Francisco, U. S. A.

⑤ Yoshino J, Shirozu K, Akata T: Endothelial adrenergic receptors involved in norepinephrine-induced contraction in small arteries.

2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 13, 2007, San Francisco, U. S. A.

⑥ Shirozu K, Setoguchi H, Yoshino J, Akata T: Multiple actions of etomidate on contractile response to norepinephrine in small mesenteric arteries.

2007 Annual Meeting of the American Society of Anesthesiologists, October 13, 2007, San Francisco, U. S. A.

[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]