

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2006～2009

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

研究成果の概要（和文）：

移植手術で用いられる麻酔薬が、移植対象臓器である肝臓、腎臓、小腸を栄養する肝動脈、腎動脈、腸間膜動脈に及ぼす直接作用を検討し、その機序を部分的に解明した。得られた結果の臨床関連性を要約すると、全身麻酔薬であるイソフルラン、セボフルラン、エトミデートは、浅麻酔下やノルアドレナリン（昇圧薬）投与下では移植小腸への血流を低下させる危険性が示された。しかし、移植肝や移植腎への有害作用は認められなかった。

研究成果の概要（英文）：

We investigated direct (i.e., non-neural) actions of general anesthetics on blood vessels of three transplantable organs liver, kidney, and small intestine (i.e., hepatic, renal, and mesenteric arteries), and their underlying mechanisms. To summarize clinical relevance of the obtained data, general anesthetics isoflurane, sevoflurane, and etomidate may reduce blood flow to the transplanted small intestine through their direct action on mesenteric arteries under light anesthesia or during administration of noradrenaline. However, they probably do not have such an injurious vascular action on the transplanted liver or kidney.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,700,000	0	1,700,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,500,000	540,000	4,040,000

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、血管内皮、全身麻酔薬、揮発性麻酔薬、静脈麻酔薬、移植医療

## 1. 研究開始当初の背景

近年、臓器移植医療が急速に普及し、多くの肝不全患者や腎不全患者が一命をとりとめ、生活の質を向上させることができるようになってきた。また、肺移植、膵腎同時移植、小腸移植も導入されつつあり、肺不全、糖尿病性腎不全、腸管機能低下状態に陥った若い患者にとっては朗報である。しかし、移植手術の成功率は100%ではなく、移植臓器機能低下やその他の合併症により不幸な転帰をとる場合もある。移植成功の鍵の一つは移植臓器の保護であり、その基本は移植臓器細胞における酸素需給バランスの維持である。そのためには、移植臓器血流の維持が必須となる。従って、臓器灌流圧調節に重大な役割を演ずる全身抵抗血管や移植臓器抵抗血管に対する周術期薬物の作用やその機序を知ることは重要なことである。

移植臓器血管は神経支配が失われており、各種薬物の直接作用がその緊張度に大きな影響を及ぼすと考えられるが、移植対象諸臓器である小腸、肝臓、腎臓の血管に対する周術期薬物の直接作用はまだ十分に検討されていない。

## 2. 研究の目的

移植対象臓器である肝臓、腎臓、小腸の抵抗血管に対する、現在、麻酔薬をはじめとする周術期に頻用されている種々の薬物の直接作用とその臨床関連性を検討するとともに、その機序を可能な限り解明すること。

## 3. 研究の方法

### (1)内皮除去実験

ラットより摘出した血管に対する薬物の作用を、内皮存在下あるいは内皮非存在下で

検討した。

### (2)種々の薬理的阻害薬や病態モデル動物を用いた実験

上記内皮除去標本で内皮依存性が観察された場合は、種々の内皮由来血管作動性物質の阻害薬を用いて、その機序の解明を試みた。また、内皮機能が低下する高血圧、糖尿病、高齢の動物の血管に対する薬物の作用を検討し、その臨床関連性を検討した。

### (3)細胞内 $Ca^{2+}$ 濃度測定実験

上記実験で血管平滑筋に対する直接作用が観察された場合は、等尺性張力-細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度同時測定実験を行い、その機序の解明を試みた。

### (4)脱膜化実験

上記実験で血管平滑筋に対する直接作用が観察された場合は、エスシン脱膜化処理標本で実験を行い、その機序の解明を試みた。

## 4. 研究成果

現在、頻用されている揮発性麻酔薬であるイソフルランやセボフルランは、腸間膜動脈において、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られなかった。

イソフルランやセボフルランの上記内皮依存性ノルアドレナリン収縮反応増強作用は、内皮由来血管作動性物質として働き得る一酸化窒素、過分極因子、シクロオキシゲナーゼ代謝産物、リポキシゲナーゼ代謝産物、アンジオテンシン II、セロトニン、エンドセリン I、アドレノメデュリン、カルシトニン遺伝子関連ペプチドの阻害薬の存在下でも観察され、それらの関与は否定された。また、血管平滑筋細胞・内皮細胞間ギャップ結合の阻害薬で処理した標本においても観察され、その関与は否定された。しかし、高血圧、糖尿病、高齢のラットから摘出した動脈では観察されず、それらの病態で抑制される内皮依存性血管緊張度調節機構が関与する可能性が示唆された。また、未知の内皮由来血管作動性物質が関与する可能性も示唆され、今後、さらに検討を行う意義があると考えられた。

麻酔導入、術後鎮静、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、やはり麻酔導入や術後鎮静に用いられる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。

細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度測定実験や脱膜化実験により、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。また、細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度上昇抑制作用は、主として、細胞外からの  $Ca^{2+}$ 流入に対する抑制によると考えられた。

以上の成果は、世界ではじめて我々が明らかにしたものであり、国内外の学会や米国の

学会誌に発表した。今後、未発表データを論文の形で発表していく計画である。また、種差を考慮し、今後、ヒト血管を用いて同様の検討を行うことが重要と思われた。

#### 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7件)

Yoshino J, Akata T, Shirozu K, Izumi K, Hoka S: Diabetes-associated alterations in volatile anesthetic actions on contractile response to norepinephrine in isolated mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology* 112: 595-606, 2010

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

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

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

Akata T: General anesthetics and vascular smooth muscle: direct actions of general anesthetics on cellular mechanisms regulating vascular tone. *Anesthesiology* 106: 365-391, 2007

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 - *日本臨床麻酔麻酔学会誌* 27: 207-217, 200

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

〔学会発表〕(計 18 件)

白水 和宏、泉 薫、赤田 隆、  
外 須美夫：摘出ラット肝動脈、腎動脈、腸  
間膜動脈に対するイソフルランの効果  
日本麻酔科学会第56回大会 2009年8月16-18  
日、神戸市

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.

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.

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.

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.

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.

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〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤田 隆 (AKATA TAKASHI)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号： 10260382

(2) 研究分担者

瀬戸口 秀一 (SETOGUCHI HIDEKAZU)  
国立病院機構九州医療センター・医師  
研究者番号： 20325525

森川 敬子 (MORIKAWA KEIKO)  
国立病院機構九州医療センター・医師  
研究者番号： 60419603

(3) 連携研究者

該当者なし

(3) 研究協力者

吉野 淳 (YOSHINO JUN)  
九州大学大学院医学研究院・大学院生

白水 和宏 (SHIROZU KAZUHIRO)  
九州大学大学院医学研究院・大学院生