

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16398

研究課題名（和文）GLP-1受容体作動薬による大動脈手術時の脊髄保護効果の検討

研究課題名（英文）Do GLP-1 receptor agonists have a protective effect on spinal code infarction?

研究代表者

山下 慶之（Yamashita, Yoshiyuki）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：60644705

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：運動機能評価はmodified Tarlov scoreを使用した。単純虚血群では、虚血再灌流2日後、7日後の下肢運動機能がSham群よりも有意に低下した。GLP-1受容体作動薬投与群でも下肢運動機能の低下は見られたが、単純虚血群よりも有意に改善していた。HE染色、ニッスル染色による組織学的評価では、GLP-1受容体作動薬投与群において、単純虚血群よりも脊髄前角の運動神経細胞が温存されることが示された。Western blot法によるアポトーシス関連蛋白の定量的な評価では、GLP-1受容体作動薬投与群においてアポトーシス実行蛋白であるCaspase-3の発現が有意に抑制されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胸腹部大動脈瘤手術後に脊髄梗塞により発症する対麻痺（下半身麻痺・膀胱直腸障害）は、患者のQOLを著しく損なう重篤な合併症である。手術成績が向上し、手術死亡率は著しく改善した近年でも、対麻痺は依然として10%程度発症するとされる。現在、対麻痺に対する確実な予防法・治療法はなく、新たな脊髄保護法の開発が求められている。GLP-1受容体作動薬は2型糖尿病に対する治療薬であるが、脳梗塞や心筋梗塞における梗塞巣縮小効果が報告されている。大動脈手術時の脊髄梗塞に対してもGLP-1受容体作動薬による保護効果が証明されれば、新たな脊髄保護法のひとつとして臨床応用が可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We used modified Tarlov score for an exercise usability test. The exercise of lower limbs function after ischaemia reperfusion was significantly decreased in simple ischemic group than in sham group. The exercise of lower limbs function was decreased in GLP-1 receptor agonists administrated group, but was much better than simple ischemic group. We used Hematoxylin and eosin stain and Nissle's stain for a histological evaluation. We found that motor nerve cells of the anterior horn of spinal cord was preserved in GLP-1 receptor agonists administrated group than in simple ischemic group. We performed a quantitative evaluation of the apoptosis-related protein by Western blotting. We found that the expression of Caspase-3, as the apoptosis practice protein, was significantly controlled in GLP-1 receptor agonists administrated group than in simple ischemic group.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：GLP-1受容体作動薬 虚血再灌流 アポトーシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胸腹部大動脈瘤手術後に脊髄梗塞により発症する対麻痺(下半身麻痺・膀胱直腸障害)は、患者のQOLを著しく損なう重篤な合併症である。手術成績が向上し、手術死亡率は著しく改善した近年でも対麻痺は依然として10%程度発症するとされる。現在、対麻痺に対する確実な予防法・治療法はなく、新たな脊髄保護法の開発が求められている。

GLP-1受容体作動薬は2型糖尿病に対する治療薬であるが、近年脳梗塞や心筋梗塞における梗塞巣縮小効果が基礎研究及び臨床研究で報告され、注目を集めている。その機序として、アポトーシスや酸化ストレス・虚血再灌流障害などへの関与が示唆されており、これは大動脈手術時の脊髄梗塞の発症機序と共通する点が多い。そこで今回、GLP-1受容体作動薬により脊髄虚血に対する保護効果が得られるのではないかと仮説を立てた。さらに、梗塞巣への保護効果は、アポトーシスへの関与だけではなくオートファジーなど多岐にわたるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々の研究室で用いているウサギの一過性脊髄虚血モデルで、GLP-1受容体作動薬による脊髄保護効果及びその作用機序を検討することである。これまでGLP-1受容体作動薬による脊髄梗塞に対する保護効果を検討した報告はなく、初めての試みとなる。この有効性が示されれば、臨床での胸腹部大動脈瘤手術時の対麻痺リスク軽減につながる可能性があり、意義の高いものであると思われる。GLP-1受容体作動薬は臨床でよく使用される一般的な糖尿病治療薬で、血糖依存性にインスリン分泌を促すために低血糖のリスクも低く、実臨床で使用しやすい薬剤といえる。糖尿病に罹患しているかどうかによって、GLP-1受容体作動薬の作用に違いが出るかどうかも評価の対象とした。

3. 研究の方法

日本白色家兎を用いて、全身麻酔下到大腿動脈を露出し、バルーンカテーテルを15cm中枢にすすめ、15分間バルーンを拡張して腹部大動脈を閉塞し、脊髄虚血モデルを作成する。Sham手術群、単純虚血群、GLP-1受容体作動薬投与群の3群比較により、GLP-1受容体作動薬の脊髄保護効果を検証する。GLP-1受容体作動薬は、リラグルチドを脊髄虚血7日前から50 μ g/kg/日皮下注する。

術後8時間後・1日・2日・7日目の運動機能評価を行い、脊髄組織を摘出する。脊髄組織のHE染色、ニッスル染色で、脊髄前角における運動神経細胞数を定量的に評価する。摘出した脊髄から蛋白質を抽出し、Western blot法で脊髄中のアポトーシス関連蛋白の発現を評価する。脊髄組織の免疫組織染色で、アポトーシス関連蛋白の局在を観察する。

なお、GLP-1受容体作動薬の投与開始から脊髄摘出まで血糖を測定し、血糖値が虚血再灌流に与える影響も検証する。

4. 研究成果

運動機能評価はmodified Tarlov scoreを使用した。単純虚血群では、虚血再灌流2日後、7日後の下肢運動機能がSham群と比較して有意に低下していた。GLP-1受容体作動薬投与群でも下肢運動機能の低下は見られたものの、単純虚血群と比較すると有意に改善していた。

HE 染色、ニッスル染色による組織学的評価では、GLP-1 受容体作動薬投与群において、単純虚血群よりも脊髄前角の運動神経細胞が温存されることが示された。

Western blot 法によるアポトーシス関連蛋白の定量的な評価では、GLP-1 受容体作動薬投与群においてアポトーシス実行蛋白である Caspase-3 の発現が有意に抑制されることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------