

平成21年 3月 23日現在

研究種目：若手研究（B）	
研究期間：2007～2008	
課題番号：19791057	
研究課題名（和文）	Intermedin / Adrenomedullin の循環作用と麻酔薬
研究課題名（英文）	The effects of anesthetics on intermedin/adrenomedullin receptor-mediated responses in pithed rats and human neuroblastoma cells.
研究代表者	
黒田 昌孝（KURODA MASATAKA）	
群馬大学・大学院医学系研究科・助教	
研究者番号：30375555	

研究成果の概要：揮発性麻酔薬イソフルラン及びセボフルランの影響を、中枢破壊ラット（pithed rat）で検討した。イソフルランおよびセボフルランは、ともに ADM による一過性の血圧上昇を抑制し、引き続きおこる血圧低下を容量依存的に抑制し、さらに末梢血管抵抗の低下を有意に抑制した。したがって、揮発性麻酔薬イソフルラン・セボフルランは ADM による血管拡張作用を抑制する。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	0	1,200,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	480,000	3,280,000

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：アドレノメデュリン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、揮発性麻酔薬、プロポ
 フォール、血管拡張作用、サイクリック AMP、G 蛋白質、中枢破壊ラット

1. 研究開始当初の背景

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)

およびアドレノメデュリン(ADM)は、CGRPファミリーと呼ばれる神経ペプチド群を構成する代表的な物質であり、ショック、エンドトキシン血症、心不全、心筋梗塞、高血圧などの心血管系が障害される様々な病態において血中に分泌され、心血管系、腎、呼吸器系などのホメオスタシスを維持するのに重要な役割を担っている。その作用は、強力な血管拡張作用、陽性変力・変時作用の他、抗炎症作用、心筋や腎臓などの臓器保護作用、血管新生作用など多岐に及ぶ。CGRP および ADM は同等の強力な血管拡張作用を有しており、その細胞内伝達機構は β -adrenaline 受容体と同種の Gs-adenylate cyclase-cAMP 系であり、その作用は種々の麻酔薬により抑制される可能性がある。これまでに、揮発性麻酔薬が CGRP による降圧反応を抑制することを報告し(Anesth Analg 96:125-131, 2003)、さらに揮発性麻酔薬(セボフルランおよびイソフルラン)が CGRP による血管拡張作用を抑制し、CGRP 受容体を介する反応を Gs レベルで抑制することを報告した(Kuroda et al., J Pharmacol Exp Ther 311:1016-22, 2004)。したがって、ADM による循環作用に対しても、麻酔薬が抑制的に作用する可能性があると考えられる。

2. 研究の目的

近年臨床使用頻度の最も高い揮発性麻酔薬セボフルラン、及び静脈麻酔薬プロポフォールは、Gs-adenylate cyclase-cAMP の情報伝達系を抑制する可能性が高い。そこで、ADM による血管拡張作用への影響をラットを用いて in-vivo で、さらに、細胞内情報伝達系への影響を培養細胞を用いて in-vitro で検討し、その作用機構を解析する。

3. 研究の方法

・中枢破壊ラット(pithed rat)における、ADM による循環動態変化に及ぼす麻酔薬の影響

ラットの右眼窩から仙骨下部までステンレス製のロッドを挿入し脊髄を破壊後、頸部で両側の迷走神経を切断し pithed rat を作製する。胸骨正中切開で開胸し、上行大動脈に超音波血流計を装着後、ノルエピネフリンを持続投与し、平均血圧を 100mmHg、心拍出量を 50ml/min に維持する。血管抵抗を平均血圧/心拍出量で算出する。麻酔薬投与群として、セボフルランを投与しておき、外因性に ADM を投与し血管拡張反応を起こし、平均血圧、心拍出量、血管抵抗、心拍数を測定する。同時に、頸動脈、腎動脈にも超音波血流計を装着し、脳血流、腎血流を測定する。ADM 投与前後での循環動態変化、及び血中 cAMP 濃度の変化を麻酔薬非投与群と比較し、ADM による変化へのセボフルランまたはプロポ

フォールの影響を、麻酔薬の投与量を変化させたときの用量依存性に注目して検討する。

・培養細胞における麻酔薬の細胞内情報伝達系への影響

ヒト神経芽細胞腫由来の培養細胞 (SK-N-MC) を ADM で刺激したときの細胞内 cAMP 産生に及ぼすセボフルランおよびプロポフォールの影響を検討する。さらに、adenylate cyclase activator である forskolin、及び Gs protein activator である cholera toxin による細胞内 cAMP 産生に及ぼす麻酔薬の影響、125I で標識したリガンドの受容体への結合に及ぼす麻酔薬の影響を検討する。

4. 研究成果

イソフルランおよびセボフルランは、ともに ADM による一過性の血圧上昇を抑制し、引き続きおこる血圧低下を容量依存的に抑制し、さらに末梢血管抵抗の低下を有意に抑制した。したがって、揮発性麻酔薬イソフルラン・セボフルランは ADM による血管拡張作用を抑制すると結論した。さらに、一過性の血圧上昇をも抑制したことから、ADM による陽性変力作用も抑制している可能性があり、両作用に共通する作用機序である Gs-adenylate cyclase-cAMP 系を抑制していることが示唆された。揮発性麻酔薬の抑制機序をさらに検討するため、ヒト神経芽細胞腫

由来の培養細胞 (SK-N-MC) を ADM で刺激したときの細胞内 cAMP 産生に及ぼすセボフルランおよびプロポフォールの影響を検討し、さらに、adenylate cyclase activator である forskolin、及び Gs protein activator である cholera toxin による細胞内 cAMP 産生に及ぼす麻酔薬の影響、125I で標識したリガンドの受容体への結合に及ぼす麻酔薬の影響を検討中でありこれらの結果より麻酔薬の抑制部位のさらなる詳細な機序が明らかになる可能性がある。

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 1 件)

①Kuroda M, Yoshikawa D, Koizuka S, Nishikawa K, Saito S, Goto F
The effects of isoflurane on adrenomedullin-induced haemodynamic Responses in pithed rats: European Journal of Anaesthesiology 25: 544-549;2008, 査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒田 昌孝 (KURODA MASATAKA)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30375555