

機関番号：24701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2011

課題番号：20591815

研究課題名（和文）遺伝子多型に基づいた麻酔中の血圧変動の予測

研究課題名（英文）The effect of the single nucleotide polymorphism on the changing of hemodynamics during general anesthesia.

研究代表者

木本 吉紀 (Yoshiki Kimoto)

和歌山県立医科大学 医学部 講師

研究者番号：20316110

研究成果の概要（和文）：高血圧の原因遺伝子の一つである *rock* 遺伝子の SNP (Single Nucleotide polymorphisms) により、血圧に有意な差が生じることが報告されている。今回われわれは、日本の集団での *rock2* 遺伝子における SNP のアレル頻度を明らかにし、血圧に対する影響を検討し、麻酔導入時における麻酔薬による血圧変動を検討した。*rock2* の SNP (rs9808232) は、血圧へ有意な差を認めなかった。また、麻酔導入時の血圧変動への影響も有意な差を認めなかった。日本人において、*rock2* の SNP (rs9808232) は、血圧制御への寄与は大きくない事が示唆された。

研究成果の概要（英文）：It is well known that single nucleotide polymorphism (SNP) in *rock* gene “one of the causes genes of hypertension” induced the significant increase in blood pressure. We studied the frequency of *rock2* gene SNP (rs9808232), the effects of this gene on the blood pressure and the hemodynamic effects of this gene during anesthetic induction in Japanese population.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：遺伝子多型 血圧 麻酔薬 血圧変動

1. 研究開始当初の背景

申請者の属する研究室のメインテーマは血管収縮弛緩機構に及ぼす麻酔薬作用の機序の解明である。このテーマに沿って多くの研究がおこなわれてきたが、本研究申請当時は、白色人種において *rho/rock2* pathway の遺伝子多型により、安静時血圧に有意な差を示す場合があるとされていた。さらに、以前より、全身麻酔薬のセボフルランは、麻酔導入時における血圧低下に寄

与する可能性があり、その原因として *rho/rock2* pathway の関与が示唆される事が報告された時期であった。そこで、日本人におけるこの遺伝子多型による血圧に対する影響に関して解明し、さらにこの遺伝子多型の違いにより、麻酔導入時の血圧変動に関する作用を解明し、麻酔薬の修飾作用を解明することはより安全な周術期管理を行う上で重要と考えられた。

③LigtCycler480 を持ちいた rs980808232 に対する反応プロトコール

Cycle Program Data	Value
Cycles	1
Analysis Mode	None
Temperature Targets	Segment 1
Target Temperature (° C)	95
Hold Time (hh:mm:ss)	00:10:00
Ramp Rate (° C/s)	4.4
Second Target Temperature (° C)	0
Step Size (° C)	0.0
Step Delay (Cycles)	0
Acquisition Mode	None

④LigtCycler480 を持ちいた rs980808232 に対するテンプレート変性プロトコール

Cycle Program Data	Value		
Cycles	45		
Analysis Mode	Quantification		
Temperature Targets	Segment 1	Segment 2	Segment 3
Target Temperature (° C)	95	60	72
Hold Time (hh:mm:ss)	00:00:10	00:00:15	00:00:10
Ramp Rate (° C/s)	4.4	2.2	4.4
Second Target Temperature (° C)	0	0	0
Step Size (° C)	0.0	0.0	0.0
Step Delay (Cycles)	0	0	0
Acquisition Mode	None	Single	None

⑤LigtCycler480 を持ちいた rs980808232 に対するターゲット DNA の増幅のためのプロトコール

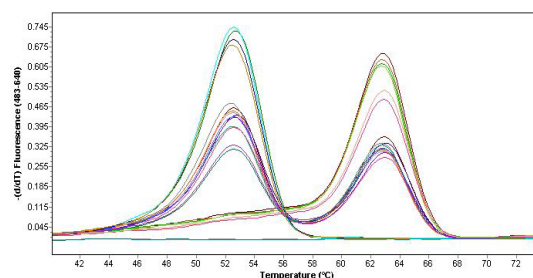
Cycle Program Data	Value		
Cycles	1		
Analysis Mode	Melting Curve		
Temperature Targets	Segment 1	Segment 2	Segment 3
Target Temperature (° C)	95	40	75
Hold Time (hh:mm:ss)	00:01:00	00:04:00	-
Ramp Rate (° C/s)	4.4	1.5	-
Acquisitions(per° C)	-	-	1
Second Target Temperature (° C)	0	0	0
Step Size (° C)	0.0	0.0	0.0
Step Delay (Cycles)	0	0	0
Acquisition Mode	None	None	Continuous

⑥LigtCycler480 を持ちいた rs980808232 に対するターゲット DNA の融解分析のためのプロトコール

最終反応容量	20 μ l
内容	Final Conc.
H ₂ O	---
MgCl ₂	25mM
Forward Primer	0.5 μ M
Reverse Primer	0.5 μ M
Fluorescein Probe	0.1 μ M
LCRed Probe 640	0.1 μ M
LightCycler480 Genotyping Master	0.5X
テンプレート	

⑦ LigtCycler480 を持ちいた rs980808232 に対するターゲット DNA の融解分析の一例

図 1



(3) rock2遺伝子多型の頻度の検証

①書面により同意を得た患者86名に対し、全身麻酔導入前、全身麻酔導入後における血行動態について測定した。

測定項目は、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、経皮的酸素飽和度とした。

表 1 患者背景

	単位	平均値	標準偏差
男/女		46/40	
年齢		67.1	12.5
身長	(cm)	159.4	7.6
体重	(Kg)	59.6	12.2
麻酔時間		3:11	0.04
手術時間		2:12	0.03

表 2 患者全体の血行動態

	単位	平均値	標準偏差
手術前			
収縮期血圧	(mmHg)	141	21.7
拡張期血圧	(mmHg)	74.6	14.2
心拍数	(回/分)	74.9	10.2
経皮的酸素飽和度		98.6	2.58
麻酔導入後			
収縮期血圧	(mmHg)	87.6	18.5
拡張期血圧	(mmHg)	50.8	10.6
心拍数	(回/分)	62.3	12.6
経皮的酸素飽和度		99.5	0.6

麻酔前後における血圧の変動

②麻酔導入薬として、プロポフォール 1.5mg/Kgを用いた麻酔導入を行い、吸入麻酔薬(セボフルラン)存在下あるいは非存在下における血行動態の変動についても、

上記測定項目について測定した。

表3 患者背景 (セボフルラン併用の有無)

	単位	セボフルラン併用		セボフルラン非併用		n.s.
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
男/女		男10/女12		男36/女28		
年齢		67.1	12.5	65.1	13.1	n.s.
身長 (cm)		159.4	7.6	159.3	8	n.s.
体重 (Kg)		59.6	12.2	59.3	11.6	n.s.
麻酔時間		3:11	0:04	3:18	0:03	n.s.
手術時間		2:12	0:03	2:17	0:03	n.s.

セボフルラン使用群, セボフルラン非使用群で患者背景における統計学的に有意な差をみとめなかった。

表4 血圧の変動(セボフルラン併用の有無)

	単位	セボフルラン併用		セボフルラン非併用		n.s.
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
手術前						
収縮期血圧 (mmHg)		146.1	17.1	139.5	23	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)		70.5	16.2	76.1	13	n.s.
心拍数 (回/分)		69.4	6.4	76.8	10.6	n.s.
経皮的酸素飽和度		97.8	1.3	98.9	2.9	n.s.
麻酔導入後						
収縮期血圧 (mmHg)		87.6	18.5	87.7	19.5	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)		50.8	10.6	51.1	11.8	n.s.
心拍数 (回/分)		62.3	12.6	64.2	13.6	n.s.
経皮的酸素飽和度		99.5	0.6	99.5	0.6	n.s.

セボフルラン使用群, セボフルラン非使用群で血圧に対し統計学的に有意な差を認めなかった。

③麻酔導入後に患者より血液3mlを採血し、血液試料をもとに SNP タイピングを行い、野生型、変異型、ヘテロ型に分類した。

表5 セボフルラン使用群, セボフルラン非使用群における遺伝子多型の頻度

rock2遺伝子多型 (rs9808232)		セボフルラン併用群 (n=22)	セボフルラン非併用群 (n=64)
wild type	A/A	9 (40.9)	22 (34.4)
hetero type	A/C	11 (50.0)	36 (56.2)
variant type	C/C	2 (9.1)	6 (9.4)

高血圧に関連するとされる rock2 遺伝子の variant type の頻度が想定よりも少なく、セボフルラン使用群, セボフルラン非使用群と分類して解析するには、サンプルサイズが少なく、

統計学的に解析する事は3倍程度の解析が必要とされ、今回は、麻酔薬併用による効果に関する解析は行わない事とした。今後、サンプルサイズを増やすことにより、解析を継続する予定である。

(4) rock2遺伝子多型のタイピングによる血行動態に対する検証

①SNP タイピングに従った患者分類を行い、麻酔導入前における血行動態に対する影響について検証した。

	単位	遺伝子多型			n.s.			
		wild A/A n=31	hetero A/C n=47	variant C/C n=8				
手術前								
収縮期血圧 (mmHg)		143.1	20.9	139.3	21.9	145.1	25.7	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)		73.5	16.1	74.1	13.8	81.9	5.3	n.s.
心拍数 (回/分)		73.6	10.8	75.1	9.9	79.2	9.2	n.s.
経皮的酸素飽和度		98.3	1.1	98.6	2.5	98.1	1.8	n.s.

タイピングに従った分類による、麻酔導入前における血行動態には有意な差を認めることはなかった。

5) rock2遺伝子多型のタイピングによる麻酔導入における血行動態の変動に対する検証

	単位	遺伝子多型			n.s.			
		wild A/A n=31	hetero A/C n=47	variant C/C n=8				
手術前								
収縮期血圧 (mmHg)		143.1	20.9	139.3	21.9	145.1	25.7	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)		73.5	16.1	74.1	13.8	81.9	5.3	n.s.
心拍数 (回/分)		73.6	10.8	75.1	9.9	79.2	9.2	n.s.
経皮的酸素飽和度		98.3	1.1	98.6	2.5	98.1	1.8	n.s.
麻酔導入後								
収縮期血圧 (mmHg)		87.2	19.7	86.9	18.1	93.1	17.9	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)		50.1	9.5	51.1	11.3	51.9	11.9	n.s.
心拍数 (回/分)		61.4	13.8	62.2	12.3	67	10.1	n.s.
経皮的酸素飽和度		99.6	0.5	99.5	0.6	99.2	0.7	n.s.

①SNPタイピングに従った患者分類を行い、全身麻酔導入における血行動態の変動の差による2群 (A群: 血圧および心拍数の変動が30%以内、B群: 血圧および心拍数の変動が30%以上のもの) に分類し、それぞれの頻度について解析した。

	遺伝子多型			n.s.
	wild n=31	hetero n=47	variant n=8	
A群 (n=22)	6	13	3	n.s.
B群 (n=64)	25	34	5	n.s.

遺伝子多型にもとづいた患者分類における麻酔前後における血行動態の変動について、3群間で有意な差を認めなかった。

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 4 件)

1. 川嶋浩平、中畑克俊、木本吉紀、南佐和子、井篁一彦、西川光一：帝王切開術中の薬剤性冠動脈攣縮を予測できるか？～遺伝子一塩基多型による検討～ 分娩と麻酔 2012.5 (in print) 査読あり

2. Tokinaga Y, Kimoto Y, Ogawa K, Mizumoto K, Tange K, **Hatano Y**: Reduction of adhesion formation by an angiotensin type 1 receptor antagonist. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Jan;396(1):127-32. Epub 2010 Jul 1、査読あり

3. Minonishi T, Ogawa K, Tokinaga Y, Negoro T, Kimoto Y, **Hatano Y**: Differential vasodilation response to olprinone in rabbit renal and common carotid arteries. *J Anesth.* 2010 Feb;24(1):61-6. 査読あり

4. Minonishi T, Ogawa K, Tokinaga Y, Negoro T, Kimoto Y, **Hatano Y**: Differential vasodilation response to olprinone in rabbit renal and common carotid arteries. *J Anesth.* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]、査読あり

[学会発表] (計 4 件)

1. 木本吉紀、黒崎弘倫、江尻加名子、吉田朱里、小川幸志。舌神経損傷に対する神経再建術中における術中の体温変化について。日本臨床麻酔科学会第 31 回大会 2011 沖縄県宜野湾市、2011. 11. 3

2. 木本吉紀、時永 泰行、黒崎 弘倫、中田 亮子、小川 幸志、畑埜 義雄：高血圧関連因子 Rho kinase 遺伝子における 1 塩基多型の日本人における検討。日本麻酔科学会第 57 回学術集会、福岡市、2010. 6. 4

3. 時永泰行、小川幸志、木本吉紀、榎野仁奈、阪中容、畑埜義雄：シンバスタチンは糖尿病における内皮依存性弛緩反応低下を回復させる。日本麻酔科学会第 56 回学術集会、神戸市、2009. 8. 16

4. 木本吉紀、箕西利之、角谷哲也、小松仁奈、根来孝明：イレウス緊急手術患者の麻酔導入時におけるレミフェンタニル併用の急速導入時の血行動態へのケタミンの影響。日本麻酔科学会第 55 回学術集会、福岡市、2008. 6. 13

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木本 吉紀 (KIMOTO YOSHIKI)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：30204077

(2) 連携研究者

なし

