

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08948

研究課題名(和文)心肥大における細胞膜マイクロドメインおよび麻酔薬のエネルギー代謝に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effects of microdomains and anesthetics on energy metabolism in cardiac hypertrophy.

研究代表者

榎崎 壮志 (NARASAKI, Soshi)

広島大学・医系科学研究科(医)・助教

研究者番号：30887964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：虚血再灌流障害に対して吸入麻酔薬イソフルランや細胞膜マイクロドメインは心筋保護作用を有することが知られている。そこで同様に吸入麻酔薬や細胞膜マイクロドメインが、心筋肥大に関してどのように影響するかを調査した。その結果、細胞膜マイクロドメインであるカベオリン 3は心肥大を改善させることが示唆された。しかしながら、吸入麻酔薬は脂肪酸やグルコースの取り込みに関するトランスポーターに対して活性化するものの、カベオリン 3の影響下においては、心筋肥大に関しては明らかな影響を認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞膜ドメインであるカベオラは、これまでの研究により細胞表面での様々なシグナル伝達にかかわる重要な構造であることが解明されつつあるが、未だにその詳細な機能が不明な部分も多くあり、様々な可能性を秘めている。さらに、カベオラが細胞内へのエネルギー輸送に関係するという方向は散見されるが、それと麻酔薬との関連を検討した報告は国内外をはじめ調べた限りには存在しない。本研究では、心肥大における心臓のエネルギー代謝の変化に着目し、それにカベオラ・カベオリンおよび麻酔薬が及ぼす影響を検討することで、周術期管理について新たな知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：The volatile anesthetics, isoflurane, and cell-membrane microdomains are known to have myocardial protective effects against ischemia-reperfusion injury. We investigated the effects of volatile anesthetics and cell-membrane microdomains on myocardial hypertrophy. The results suggest that caveolin-3, a cell-membrane microdomain, ameliorates cardiac hypertrophy. However, although volatile anesthetics activate transporters involved in fatty acid and glucose uptake, there was no apparent effect on myocardial hypertrophy under the influence of caveolin-3.

研究分野：麻酔科学

キーワード：吸入麻酔薬 心肥大 エネルギー代謝 細胞膜マイクロドメイン

1. 研究開始当初の背景

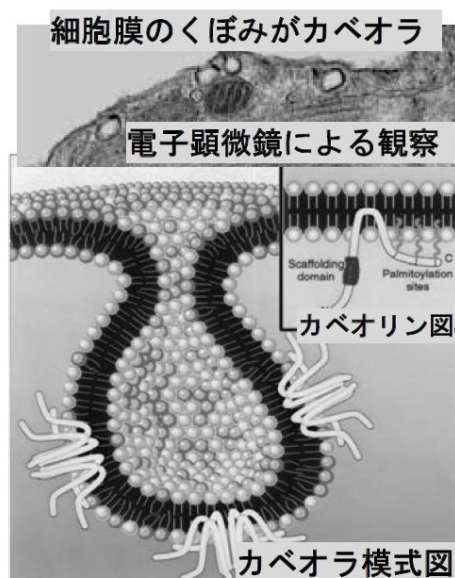
心不全は、心疾患の中で最も死亡数が多い疾患であり、その国内患者数は2020年には推計で120万人に達するとされる。また、心不全患者の平均年齢は70歳前後と報告されており、総人口が減少する中で高齢者が増加することにより、日本の高齢化率はさらに上昇すると予想される。こうした背景から、心不全を持つ患者が全身麻酔を受ける機会は今後より一層増加し、それとともに適切な麻酔薬の選択や麻酔管理が重要となってくる。

心筋細胞は生後まもなく細胞分裂周期が停止し、増殖できなくなる。そのため、運動、病気、老化などによる何らかのストレスに心臓がさらされると、細胞のひとつひとつが肥大化することで、その負荷を補おうとする。この心肥大といわれる現象は、「生理的心肥大」と「病的な心肥大」の二つのタイプに分けることができ、後者は心不全の原因となる。

生理的心肥大と病的な心肥大の発生過程における違いの一つに、エネルギー代謝の変化があり、病的な心肥大は、心臓のエネルギー供給と需要のバランスが崩れることが原因の一つとされている。健全な心筋では、脂肪酸がエネルギー源の70-90%を占め、その他にグルコースなど利用されるが、心筋に高血圧や虚血といったストレスが加わると、脂肪酸の利用が減りグルコースの利用が増えることが分かっている。

申請者らの研究グループでは、細胞を包む形質膜に存在するカベオラという陥凹構造と、カベオラを構成するタンパク質であるカベオリンに着目し、カベオラ・カベオリンを介した麻酔薬の心筋保護効果に関する研究を行ってきた。これまでに、横紋筋(骨格筋、心筋)に特異的に発現するカベオリンの一種であるカベオリン3(Cav-3)が、虚血再灌流障害において、グルコース輸送体(Glucose Transporter-4; GLUT 4)と関連して心筋保護効果を示すことを報告した(*Anesthesiology* 112: 1136-1145, 2010)。また、Cav-3過剰発現(Cav-3 OE)マウスを用いた実験において、Cav-3が圧負荷による病的な心肥大を抑制することを示唆する報告を行なっている(*J Am Coll Cardiol* 31: 2273-2283, 2011)。

そこで申請者らは、次の仮説を立てた。Cav-3は、ストレスが引き起こす心筋細胞のエネルギー代謝の変化を最適化することで心筋細胞へのエネルギー供給を満たし、心肥大を防ぐ可能性がある。また、心肥大において、吸入麻酔薬は心筋細胞でのグルコース利用を促進することで、ストレス時のエネルギー需要の増加に対応し、このメカニズムにCav-3が関与する可能性がある。



2. 研究の目的

心臓の酸素利用率は全身の70-80%におよび、その機能を正常に保つことは最も優先されるべきである。とくに高齢化社会では、その重要性はさらに高くなる。心保護麻酔に関して、エネルギー代謝の点からアプローチした報告は少なく、今後詳しく検討していくべき領域であると考えられる。

また、細胞膜ドメインであるカベオラは、これまでの研究により細胞表面での様々なシグナル伝達にかかわる重要な構造であることが解明されつつあるが、未だにその詳細な機能が不明な部分も多くあり、様々な可能性を秘めている。さらに、カベオラが細胞内へのエネルギー輸送に関係するという方向は散見されるが、それと麻酔薬との関連を検討した報告は国内外をはじめ調べた限りには存在しない。

本研究では、前項目の仮説を証明するために、心肥大における心臓のエネルギー代謝の変化に着目し、それにカベオラ・カベオリンおよび麻酔薬が及ぼす影響を検討することで心保護麻酔の基礎的知見を得るとともに、心不全の新たな治療戦略となるメカニズムの解明に繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 12週齢マウスの心エコー(Sonos 5500, Philips Medical Systems)による心機能評価、心臓や肺の重量測定などを行う。

心筋細胞への脂肪酸およびグルコースの取り込みに関連する細胞膜上の代表的なトランスポーターとして、それぞれCD36、glucose transporter 4 (GLUT 4)がある。静脈麻酔下にWT、Cav-3 OEマウスから心臓を摘出し、各タンパク質の発現をウエスタンブロット法で確認する。

(2) マウスを麻酔下に大動脈弓を結紮狭窄する(TAC: transverse aortic constriction)ことで術後、約2週間で心肥大が認められ、4週間後には重度の心肥大、線維化、肺水腫モデルを作成することができる。TAC施行4週間後マウスについて心機能評価を同様に行う。

(3) 上記実験に加えて、TAC 施行 WT、Cav-3 OE マウスに対し、4 週間 1 MAC イソフルランの投与を毎日 30 分行う。4 週間後の組織・細胞に対し上記実験と同様の検査を行うことで、吸入薬とエネルギー代謝および Cav-3 の関係を検証する。

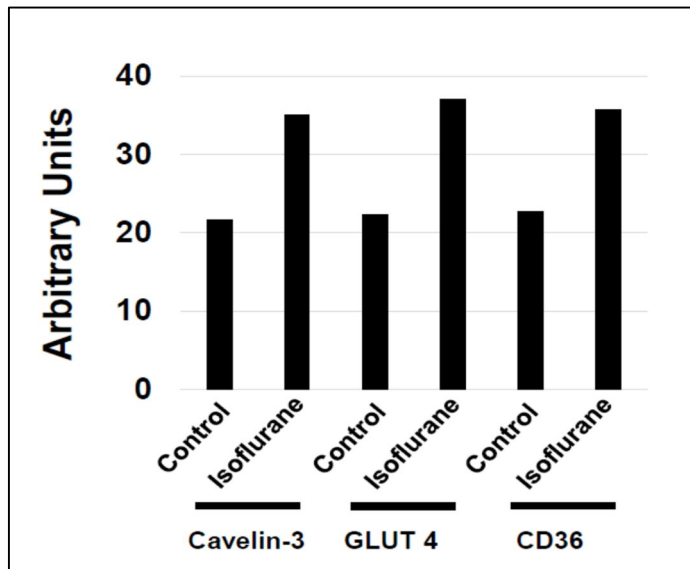
4. 研究成果

(1) 心エコーによる評価によってTACを行ったマウスでは、心室中隔壁厚、左室後壁厚が有意に肥大した。その%変化率はTAC前後によって40.5%であった。この割合はCav-3OEおよびそのTACマウスでは有意に減少した(18.5%)。同様にCav-KOマウスにおいても心肥大マウスを作成しようと試みたが、TACを行うことで心機能不全に陥り、4週間後に心機能検査を行うことができなかった。このことより細胞膜マイクロドメインが心肥大の抑制に重要な役割を演じていることが明らかになった。

(2) 吸入麻酔薬イソフルラン1MAC (Minimum alveolar

concentration) の影響を調べるために、イソフルランを前投与したのち、静脈麻酔下にマウスから心臓を摘出し、各タンパク質 (Cav-3、GLUT 4) の発現をウエスタンブロット法で確認した。イソフルランを投与した群ではCav-3とGLUT 4の発現が上昇していることが明らかとなった。また、摘出心から細胞膜成分のみを分離し、ウエスタンブロット法で同タンパク質の発現を確認した結果、同様にイソフルラン群ではCav-3とGLUT 4の発現が上昇していることが明らかとなった。同様に脂肪酸のトランスポーターであるCD36についても、同様に吸入麻酔薬でそのタンパク発現が上昇していることが分かった。

(3) Cav-3OE マウスに対して吸入麻酔薬を投与し、その後心エコーにおいて評価を行った。しかしながら、心機能検査においては Cav-3OE マウスにおいてみられた心筋保護作用以上の効果を見ることができなかった。上記(2)の結果からイソフルランが脂肪酸およびグルコースのトランスポーターに作用していることは明らかではあるが、心筋保護の効果が吸入麻酔薬によって相加的に行われなかった。その理由としては、Cav-3OE において、すでに十分な心筋保護作用があったためか、吸入麻酔薬の投与濃度、投与時間によってさらに相加的な心保護作用が見られるかは明らかにすることができなかったが、また、可能性としては心肥大時においてはイソフルランの作用が見られなくなる可能性も考えられたが、これらは今後の課題といえる。



以上の実験により、細胞膜マイクロドメイン・吸入麻酔薬を介した心筋肥大の抑制効果にエネルギー代謝がどのように変化するかが示され、病的な心不全において Cav-3 を介し心臓のエネルギー産生を改善する可能性が明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Yokomi Hiroshi, Kato Takahiro, Narasaki Soshi, Kamiya Satoshi, Taguchi Shima, Horikawa Yosuke T., Tsutsumi Yasuo M. | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 The Serotonin-Mediated Anti-Allodynic Effect of Yokukansan on Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Medicina | 6. 最初と最後の頁 359 ~ 359 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/medicina60030359 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Noguchi Soma, Kajimoto Taketoshi, Kumamoto Takuya, Shingai Masashi, Narasaki Soshi, Urabe Tomoaki, Imamura Serika, Harada Kana, Hide Izumi, Tanaka Sigeru, Yanase Yuhki, Nakamura Shun-Ichi, Tsutsumi Yasuo M., Sakai Norio | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Features and mechanisms of propofol-induced protein kinase C (PKC) translocation and activation in living cells | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 1284586 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2023.1284586 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Narasaki Soshi, Noguchi Soma, Urabe Tomoaki, Harada Kana, Hide Izumi, Tanaka Shigeru, Yanase Yuhki, Kajimoto Taketoshi, Uchida Kazue, Tsutsumi Yasuo M., Sakai Norio | 4. 巻 955 |
| 2. 論文標題 Identification of protein kinase C domains involved in its translocation induced by propofol | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 175806 ~ 175806 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2023.175806 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Toyota Yukari, Kondo Takashi, Oshita Kyoko, Haraki Toshiaki, Narasaki Soshi, Kido Kenshiro, Kamiya Satoshi, Nakamura Ryuji, Saeki Noboru, Horikawa Yousuke T., Tsutsumi Yasuo M. | 4. 巻 102 |
| 2. 論文標題 Remimazolam-based anesthesia with flumazenil allows faster emergence than propofol-based anesthesia in older patients undergoing spinal surgery: A randomized controlled trial | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Medicine | 6. 最初と最後の頁 e36081 ~ e36081 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.0000000000036081 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Urabe Tomoaki, Miyoshi Hirotsugu, Narasaki Soshi, Yanase Yuhki, Uchida Kazue, Noguchi Soma, Hide Michihiro, Tsutsumi Yasuo M., Sakai Norio | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Characterization of intracellular calcium mobilization induced by remimazolam, a newly approved intravenous anesthetic | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0263395 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263395 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Hari Yuki, Satomi Shiho, Murakami Chiaki, Narasaki Soshi, Morio Atsushi, Kato Takahiro, Tsutsumi Yasuo M., Kakuta Nami, Tanaka Katsuya | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Remimazolam decreased the incidence of early postoperative nausea and vomiting compared to desflurane after laparoscopic gynecological surgery | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Anesthesia | 6. 最初と最後の頁 265 ~ 269 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-022-03041-y | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 Narasaki Soshi, Miyoshi Hirotsugu, Nakamura Ryuji, Sumii Ayako, Watanabe Tomoyuki, Otsuki Sachiko, Tsutsumi Yasuo M. | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Venous cannula occlusion during cardiopulmonary bypass recognized by ultrasonography of the internal jugular vein | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 JA Clinical Reports | 6. 最初と最後の頁 29 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-022-00519-2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Miyoshi Hirotsugu, Watanabe Tomoyuki, Kido Kenshiro, Kamiya Satoshi, Otsuki Sachiko, Narasaki Soshi, Toyota Yukari, Kondo Takashi, Horikawa Yousuke T., Saeki Noboru, Tsutsumi Yasuo M. | 4. 巻 2022 |
| 2. 論文標題 Remimazolam Requires Less Vasopressor Support during Induction and Maintenance of General Anesthesia in Patients with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement: A Retrospective Analysis from a Single Center | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 BioMed Research International | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/6386606 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 Narasaki S, Sakai N, Miyoshi H, Ishii T, Tsutsumi Y. |
| 2. 発表標題 Protein kinase C (PKC) domains involved in propofol-induced PKC translocation. |
| 3. 学会等名 Asian Australasian Congress of Anaesthesiologists 2022 (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岡野良子、神谷諭史、三好寛二、榑崎壮志、近藤隆志、渡辺知幸、堤保夫 |
| 2. 発表標題 経カテーテル的大動脈弁留置術における術者の習熟が術後経過に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第26回日本心臓血管麻酔学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔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 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 三好 寛二 (MIYOSHI Hirotsugu) (50645364) | 広島大学・病院(医)・講師 (15401) | |
| 研究分担者 | 堤 保夫 (TSUTSUMI Yasuo) (90523499) | 広島大学・医系科学研究科(医)・教授 (15401) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|