

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861227

研究課題名(和文)全身麻酔薬が術後創傷治癒に与える影響-血管平滑筋細胞の遊走・増殖能から見た検討-

研究課題名(英文)Effects of intravenous anesthetics on vascular smooth muscle cells migration

研究代表者

飯田 美紀 (Iida, Miki)

岐阜大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：10402174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：静脈麻酔薬であるプロポフォール、ミダゾラムはPDGF-BBによる血管平滑筋細胞の遊走を抑制したが、ケタミン、デクスメトミジンは影響を与えなかった。プロポフォール、ミダゾラムはPDGF-BBによるERK、Akt、SAPK/JNKのリン酸化には影響を与えなかったが、p38 MAP kinaseのリン酸化を抑制した。プロポフォール、ミダゾラムはPDGF-BBによるp38 MAP kinaseのリン酸化抑制を介して、血管平滑筋細胞の遊走を抑制している可能性が示唆された。血管病変を有する患者においてはこれらの麻酔薬は血管平滑筋細胞機能に影響を及ぼす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Intravenous anesthetics are used during the perioperative and/or postoperative period in critically ill patients. Vascular smooth muscle cells (VSMCs) play important roles in vascular injury repair or restenosis after intervention. Propofol or midazolam but not ketamine or dexmedetomidine suppressed PDGF-BB-induced A10 cells in a concentration-dependent manner. The suppressive effects on migration were observed also in human aortic smooth muscle cells. Propofol or midazolam failed to affect PDGF-BB-induced phosphorylation of ERK or Akt. On the other hand, propofol or midazolam attenuated PDGF-BB-induced phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK), but did not affect phosphorylation of stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase. These results strongly suggest that propofol or midazolam inhibits VSMC migration by PDGF-BB via suppression of p38 MAPK activation. Propofol or midazolam may affect VSMC function in critically ill patients.

研究分野：麻酔学

キーワード：血管平滑筋細胞遊走 静脈麻酔薬 細胞内情報伝達

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

血管平滑筋細胞の遊走・増殖は創傷治癒過程の血管新生において重要な役割を果たしている。手術中に使用される麻酔薬を含む薬剤が血管平滑筋細胞の遊走・増殖にどのような影響を及ぼすかによっては、術後の創傷治癒に参与する可能性がある。我々はこれまでに platelet-derived growth factor (PDGF)-BB が mitogen-activated protein kinase superfamily、phosphoinositide-3 kinase、AMP-activated protein kinase の活性化を介してラット培養血管平滑筋細胞 A10 細胞の遊走を促進することを下記らかとしてきた。

2. 研究の目的

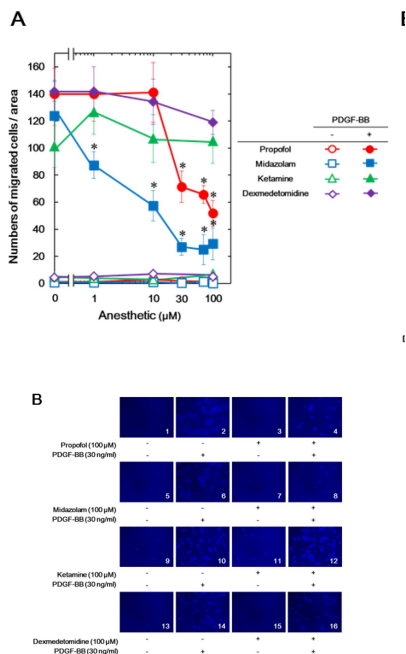
静脈麻酔薬（プロポフォール、ミダゾラム、ケタミン、デクスメトミジン）が血管平滑筋細胞の遊走・増殖に与える影響を検討し、その細胞内情報伝達機構を解明する。吸入麻酔薬（セボフルラン、イソフルラン、デスフルラン）が血管平滑筋細胞の遊走・増殖に与える影響を検討し、その細胞内情報伝達機構を解明する。ラットを用いて麻酔薬が術後の創傷治癒に影響を与えるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

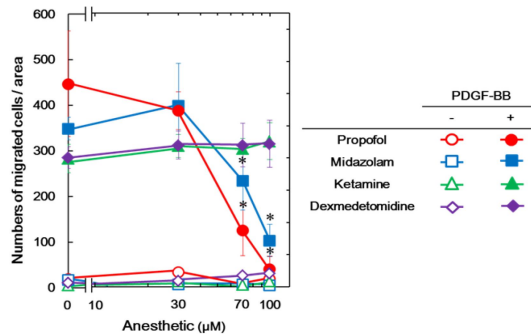
培養血管平滑筋細胞を用いる。細胞の遊走は Boyden chamber を用いて検討する。増殖能は BrdU の取り込みで評価する。細胞内情報伝達は主に immunoblot 法で検討する。

4. 研究成果

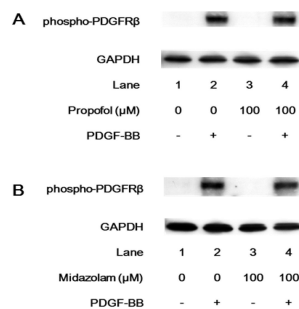
静脈麻酔薬であるプロポフォール、ミダゾラムは PDGF-BB によるラット血管平滑筋 A10 細胞の遊走を抑制したが、ケタミン、デクスメトミジンは影響を与えなかった。



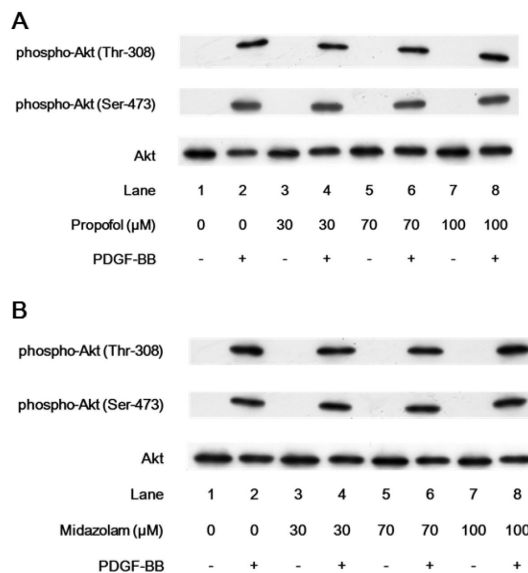
同様の結果はヒトの培養血管平滑筋細胞でも得られた。

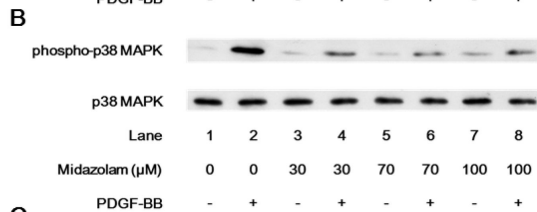
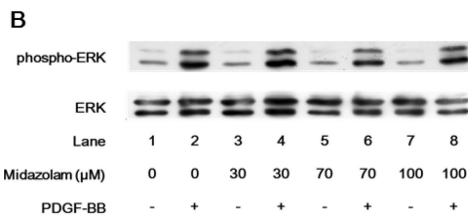
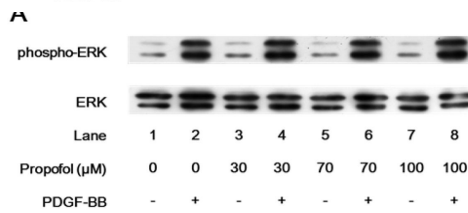
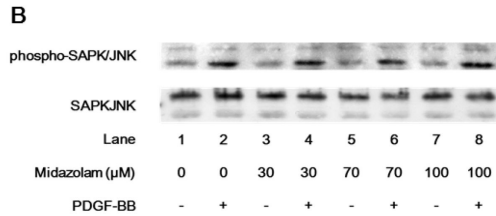
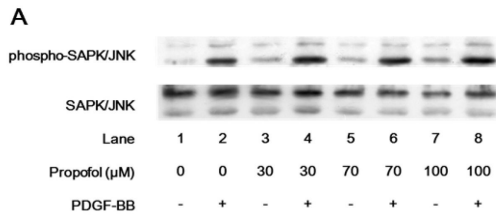


プロポフォール、ミダゾラムは A10 細胞の PDGF 受容体のリン酸化には影響しなかった。

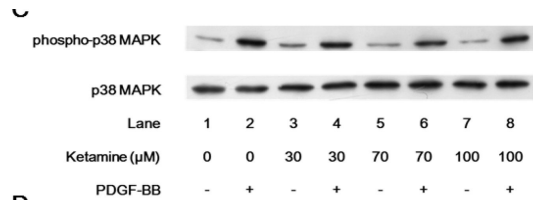


プロポフォール、ミダゾラムは PDGF-BB による ERK、Akt、SAPK/JNK のリン酸化には影響を与えなかったが、p38 MAP kinase のリン酸化を抑制した。

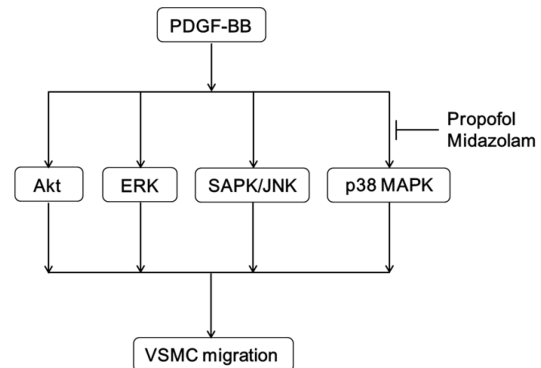




ケタミン、デクスメトミジンは PDGF-BB による p38 MAP kinase のリン酸化に影響を与えなかった。



プロポフォール、ミダゾラムは PDGF-BB による p38 MAP kinase のリン酸化抑制を介して、血管平滑筋細胞の遊走を抑制している可能性が示唆された。



動脈硬化病変を有する患者、冠動脈狭窄に対する再開通療法後の患者等血管病変を有する患者においてはこれらの麻酔薬は血管平滑筋細胞機能に影響を及ぼす可能性がある。更に、手術後の創傷治癒に麻酔薬によって異なる影響を及ぼす可能性が示唆された。

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 2 件)

1 Iida M, Tanabe K, Dohi S, Iida H. Airway management for patients with ossification of the anterior longitudinal ligament of the cervical spine. JA Clinical Reports. 査読 有 1,11, 2015

2 Iida M, Tanabe K, Osamu K, Iida H: Differential effects of intravenous anesthetics on PDGF-BB-Induced vascular smooth muscle cell migration. Cell Physiol Biochem. 査読有 33,1827-1837,2014

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1 笠松亮宏、飯田美紀、笠松雅之、榊原いづみ:深部静脈血栓発症により人工妊娠中絶を選択し術後急激な播種性血管内凝固に至った巨大子宮筋腫合併妊娠の一例. 日本麻酔科学会東海・北陸支部第 13 回学術集会 2015.09.05 名古屋国際会議場 (愛知県 名古屋市)
- 2 堤久美子、飯田美紀、田辺久美子、竹中元康、飯田宏樹:ビデオ喉頭鏡(McGRATH MAC)を用いたダブルルーメンチューブ挿管における枕の高さの影響. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会 2015.05.28-30 神戸ポートピアホテル等 (兵庫県 神戸市)
- 3 飯田美紀、笠松雅之:脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血が原因と考えられた重症頭部外傷の一例. 第 19 回日本神経麻酔集中治療学会 2015.04.10-11 十六プラザ (岐阜県 岐阜市)
- 4 飯田美紀、阪田耕治、福岡尚和、山本拓巳、飯田宏樹:Off-pump から on-pump へ conversion した単独冠動脈バイパス術の検討. 日本心臓血管麻酔学会第 19 回学術大会 2014.09.20-22 ホテル阪急エキスポパーク (大阪府 吹田市)
- 5 Iida M, Tanabe K, Iida H: Inhibitory effect of propofol or midazolam on PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell migration Euroanesthesia 2014.05.31- 06. 03 Stockholm, Sweden

〔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

飯田 美紀 (IIDA MIKI)
岐阜大学・医学研究科・非常勤講師
研究者番号：10402174

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：