

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 3 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22791427

研究課題名（和文） 出血性ショック後の循環動態への末梢神経の関与とその制御

研究課題名（英文） The role of peripheral nerve on the cardiovascular system following hemorrhagic shock

研究代表者

赤堀 浩也 (AKABORI HIROYA)

滋賀医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：10340069

研究成果の概要（和文）：感覚神経終末に存在する TRPV1 受容体は、マウス出血性ショック後の循環動態に関与し、最終的に 24 時間後の生存率に影響を与える因子の一つであることが証明された。特に心収縮力と腎臓における臓器血流の調整に TRPV1 受容体に関与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：TRPV1, distributed within the sensory nerve, plays a role in the cardiovascular response, particular in cardiac function and renal microcirculation, which cause the 24-hour survival rate following hemorrhagic shock.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：周術期管理学、外科、出血性ショック

1. 研究開始当初の背景

(1) 外科手術侵襲による循環動態の悪化は、術後管理を行う上で重要な因子である。臨床現場で行う“輸液療法”には、副作用（再還流傷害やウイルス感染等）の報告があり、外科侵襲後の循環動態の機序解明や、それに対する新しい治療法の開発が望まれる。

(2) 侵襲によって活性化される知覚神経の機能が注目され、特に心血管系作用への関与に関する研究が進んでいる。

(3) 外科手術後の循環不全の病態生理に、末梢神経系が関与することを主眼とした研究としては、ラット出血性ショックモデルを用いた我々の研究成果しか報告がない。

2. 研究の目的

出血性ショックモデルを用いて、「神経系を介した循環動態の制御メカニズム」（具体的には、血管透過性と組織浮腫への関与）を解明するとともに、知覚神経受容体の制御が、臨床の病態（出血性ショック、術後血管透過性の亢進）改善に還元できることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) TRPV1 受容体の機序を解明するため、出血性ショックモデルはマウス（遺伝子欠損マウス）を用いることにする。

(2) 具体的には、脱血することで平均血圧を45mmHgまで低下させ、90分間ショックモデルを作成する。その後30分間かけて蘇生する。評価項目としては、ショック後24時間経過時点での生存率を検討する。さらに、ショック後の循環動態や局所組織血流、血管透過性の評価・検討をin vivo実験にて行う。

(3) 心機能評価には動物用超音波装置(VisualSonics Vevo 2100 ultrasound; VisualSonics, Canada)、血流測定にはBlood flow meter FLO-N1(Omegawave, Inc., Japan)を使用する。

4. 研究成果

(1) 出血性ショック後24時間時点での生存率が、野生(WT)マウスが20%だったのに対し、TRPV1欠損(KO)マウスは70%と著明な改善を認めた。

(2) 出血性ショックを作成するに要した脱血量(Shed Blood Volume)には、差を認めなかった(図1参照)。

(3) ショック後の心機能を評価したところ、野生マウスでは著明な心機能低下を認めたがKOマウスでは、早期から心拍数(HR)と駆出率(EF)の改善、その後心拍出量(CO)と平均血圧(MAP)も時間の経過とともに改善効果が認められた(図2-1~4参照)。

(4) ショック後の末梢循環不全の評価として、臓器血流測定を行った。WTマウスでは各臓器がショック後早期から血流低下を認めたのに対し、KOマウスの腎臓の血流はWTと比較して低下抑制効果を認めた(図3-1, 2参照)。

(5) 続いて、血管透過性の変化を検討したところ、ショックにより血管透過性亢進が認められるが、KOマウスでは血流同様に、腎臓での透過性亢進がショック早期から抑制された(図4参照)。

(6) 腎臓での組織学的検討を行った。HE染色にて組織変化を検討したほか、TRPV1受容体発現分布、TRPV1から分泌される神経伝達物質の分布をそれぞれ検討したが、全ての検査でWTとKOマウスの間で差を認めなかった。

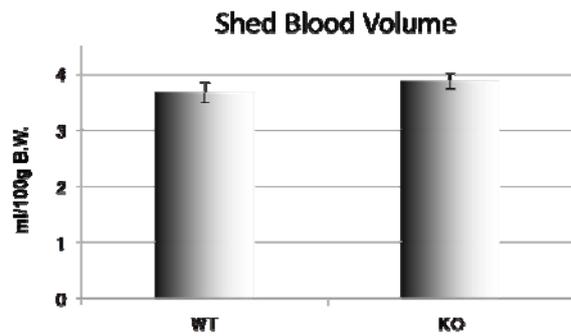


図1

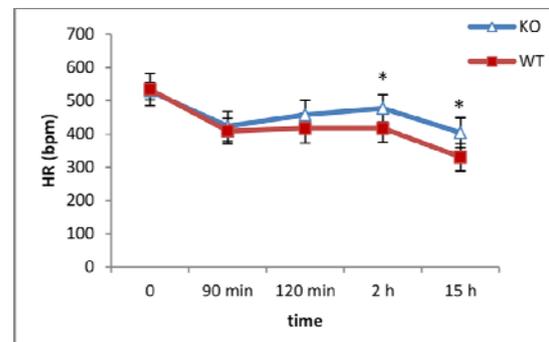


図2-1

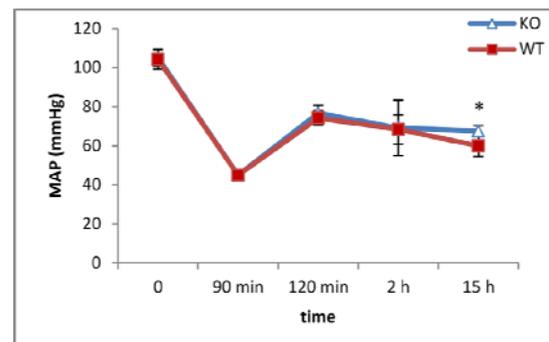
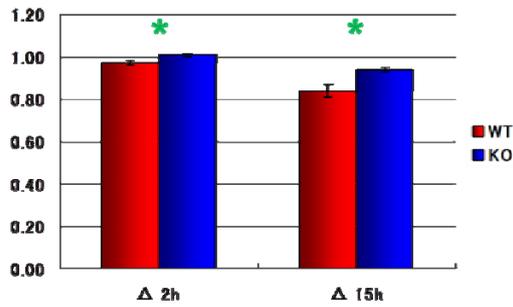
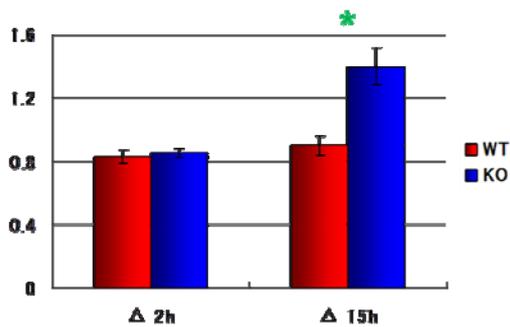


図2-2



Change ratio of EF

図2-3



Change ratio of CO

図2-4

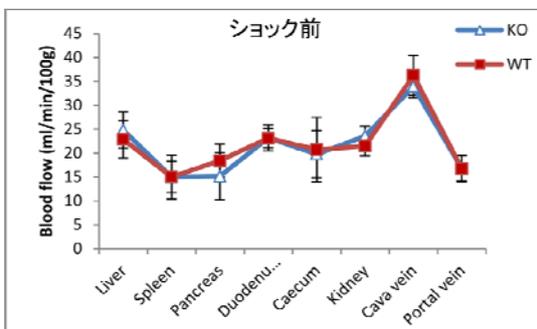


図3-1

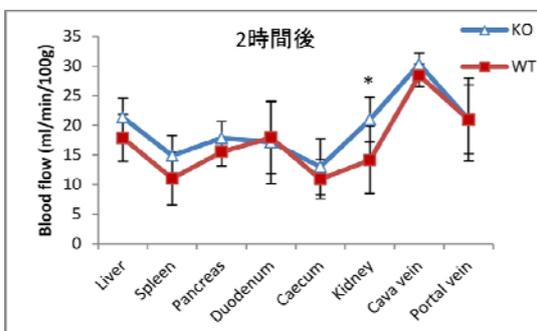


図3-2

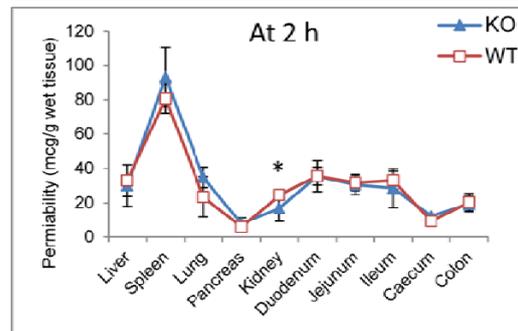
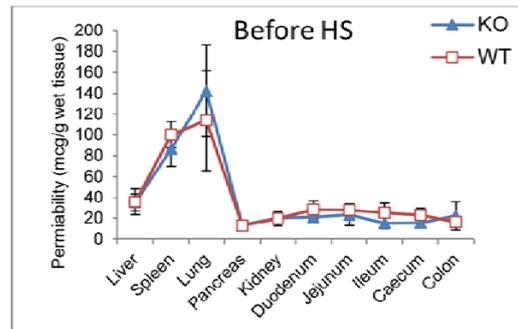


図4

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)

[学会発表] (計2件)

① Hiroya Akabori, Vo Nguyen Trung, Hiroshi Yamamoto, Tomoharu Shimizu, Hisanori Shiomi, Shigeyuki Naka, Tohru Tani The mechanism of transient receptor potential vanilloid 1 in a mouse hemorrhagic shock model 36th Annual Conference on Shock 2013. 06. 04 San Diego U. S. A.

② 赤堀浩也、Trung Vo Nguyen、山本寛、山口剛、園田寛道、森毅、清水智治、塩見尚礼、仲成幸、村田聡、谷徹 マウス出血性ショックにおける TRPV1 受容体の関与 第113回日本外科学会 2013. 04. 12 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤堀 浩也 (AKABORI HIROYA)
滋賀医科大学・医学部・特任助教
研究者番号：10340069

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

谷 徹 (TANI TOHRU)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号：20179823

山本 寛 (YAMAMOTO HIROSHI)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号：00283557

(4) 研究協力者

Vo Nguyen Trung (VO NGUYEN TRUNG)
滋賀医科大学・医学部・大学院生
研究者番号：なし