

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10926

研究課題名(和文) 中動物モデルを用いた横隔膜全欠損型ヘルニアに対する胎児治療の開発

研究課題名(英文) The development of fetal therapy for the complete defect type of congenital diaphragmatic hernia using medium-sized animal model

研究代表者

古川 泰三 (FURUKAWA, TAIZO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20515291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は神経ペプチドであるボンベシン(BBS)が先天性横隔膜ヘルニア(CDH)の低形成肺にも肺成熟効果があることを確認するためにウサギ胎仔の横隔膜を人工的に切開したモデルを作成する研究を施行してきた。気管閉塞(TO)を追加したCDHモデルではCDHモデルに比べ肺成熟が確認できたが、さらにBBSを投与したモデルでは明らかな効果は認められなかった。原因として、気管内投与量が確立していないことが考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the research to create congenital diaphragmatic hernia (CDH) model in the fetal rabbits in order to confirm that Bombesin (BBS), which is one of the neuropeptides, had a positive effect on lung maturity. The CDH model was created artificially by left diaphragmatic incision of the fetal rabbits. The lung maturity in the CDH model with tracheal occlusion (TO) was better than that in the CDH model with no TO. However the lung maturity was not confirmed in the CDH model with BBS. We considered that the one of the reasons was that the optimal dosage of BBS was not still established in this study.

研究分野：医歯薬学

キーワード：小児呼吸器外科学 先天性横隔膜ヘルニア ウサギ Tracheal occlusion ボンベシン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の重症例は、重度の肺低形成をきたしており、未だ救命率が低いままである。我々は、臨床応用に向けた胎児治療モデルを作成し、実際の胎児治療の開発に挑んだ。

2. 研究の目的

申請者らはこれまで nitrofen 投与した CDH ラットモデルを用いてボンベシン(BBS) が CDH による低形成肺を成熟させる作用があることを証明した (Sakai K, et al; J Pediatr Surg.)。我々は、BBS の臨床応用に向けウサギ胎仔の横隔膜を人工的に切開した CDH モデルを作成し、さらに Tracheal occlusion(TO)を施行し、CDH における低形成肺に対する BBS の肺成熟効果を検討する。BBS の肺成熟効果が証明されれば、臨床応用へさらに近づくことになる。将来臨床応用されれば、重度 CDH の救命率を上げることになり、社会に与える効果は絶大なものになると考える。

3. 研究の方法

動物モデルとして New-Zealand White rabbit の妊娠ウサギ (term 31days) の pseudoglandular stage の時期に相当する妊娠 23 日にウサギ胎仔を子宮から取り出し、左開胸を施行し、左横隔膜の一部を切開し横隔膜ヘルニアモデル(DH モデル)を作成。気管閉塞(TO)モデルとして妊娠 28 日に胎仔の気管を結紮、BBS 投与モデルでは TO の際に BBS を気管内投与した。

4. 研究成果

摘出肺の RAC(Radial alveolar count)にて肺の成熟を評価したが、Control 群と比較すると CDH 群は明らかに RAC が低く (Control:8.89 vs CDH:4.7)、CDH 群に

TO(Tracheal Occlusion)を施行した群では RAC は 7.67 と上昇し、肉眼的にも CDH+TO 群は CDH 群よりも肺の拡張を認めた。しかし CDH;TO 群に BBS を気管内投与した群では、RAC は 7.3 であり CDH+TO 群以上の効果は確認できなかった。これは BBS の気管内投与時に漏れが会った可能性があること、BBS 投与量に問題があったことが予想されるが、BBS 投与群が少なく、原因を確認することは期間内にはできなかった。しかし CDH+TO 群では CDH 群に比べ明らかに RAC が上昇しており、臨床でも胎児治療として TO である FETO が生存率を向上させている所以と考える。我々はこれまでの研究で nitrofen を投与して作成した CDH ラットモデルに対して BBS が肺成熟を促す作用があることを確認しているが、今回のウサギ胎仔モデルへの BBS の気管内投与量は確立しておらず、今後の課題であると考え。ウサギ胎仔モデルを用いた CDH の研究は本邦では行なわれておらず、今後も続けていきたいと考えている。

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 5 件)

Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Surgical intervention and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: a single institution experience. *Pediatr Surg Int* 32: 909-914, 2016.

Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.

Furukawa T, Kimura O, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T: Surgical intervention strategies for pediatric congenital cystic lesions of the lungs: A 20-year single-institution experience. J Pediatr Surg 50: 2025-2027, 2015.

Furukawa T, Aoi S, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Tajiri T: Successful laparoscopic extirpation of a large omental lipoblastoma in a child. Asian J Endosc Surg 9: 473-476, 2015.

古川泰三, 千葉史子, 坂井宏平, 樋口恒司, 文野誠久, 青井重善, 木村 修, 田尻達郎: 小児の右外頸静脈に発生した venous aneurysm の一例 . 日小外会誌 51 : 224-227 , 2015 .

〔学会発表〕（計7件）

Wakao J, Kishida T, Fumino S, Kimura K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T. The Direct Conversion of Human Fibroblasts Toward the Myogenic Cell Lineage: The implications of Diaphragmatic Regeneration. 50th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric

Surgeons, 2017 May 28-June 1; Seattle, USA.

Fumino S, Maniwa J, Takeuchi Y, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Furukawa T, Kimura O, Tajiri T: Surgical management and perioperative risk factors of retroperitoneal teratomas in children: A single institution experience. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.

Furukawa T, Sakai K, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Kimura O, Ozeki M, Tajiri T: A clinical trial of low-dose mTOR inhibitor therapy for the treatment of children with refractory lymphatic anomaly. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.

Kimura K, Kishida T, Wakao J, Tanaka T, Higashi M, Fumino S, Aoi S, Furukawa T, Mazda O, Tajiri T: Tumor-homing effect of human mesenchymal stem cells in a TH-MYCN mouse model of neuroblastoma. 49th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons (PAPS), 2016 May 17-21; Kauai, USA.

Furukawa T, Fumino S, Sakai K, Higashi M, Aoi S, Tajiri T: Thoracoscopic resection of ectopic mediastinal parathyroid adenoma utilizing gamma probe and intraoperative PTH monitoring in a child. IPEG 's 25th Annual Congress

for Endosurgery in Children, 2016
May 26; Fukuoka, Japan.

Aoi S, Furukawa T, Higashi M, Sakai
K, Fumino S, Kimura O, Tajiri T:

Postoperative bowel management for
the patients with anorectal
malformation associating spinal

lesions: A single institute
experience. International

Children's Continenence Society, 2016
Jun 30 - Jul 2; Kyoto, Japan.

Furukawa T, Kimura O, Sakai K,
Higashi M, Fumino S, Aoi S, Tajiri T:

Surgical intervention strategies
for pediatric congenial cystic
lesionz of the lungs: A 20-year
single-institution experience. 2015

May 17-21; Jeju Island, South Korea.

〔図書〕（計 1 件）

木村 修, 古川泰三：新生児先天性横
隔膜ヘルニア（CDH）診療ガイドライン
新生児先天性横隔膜ヘルニア研究グル
ープ編 メディカルビュー社，東京：
2016 .

〔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

古川 泰三（FURUKAWA, Taizo）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研
究院）・講師

研究者番号：2 0 5 1 5 2 9 1

(2)研究分担者

佐和 貞治（SAWA, Teiji）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研
究院）・教授

研究者番号：1 0 2 0 6 0 1 3

木村 修（KIMURA, Osamu）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研
究院）・教授

研究者番号：1 0 3 1 5 9 6 3

坂井 宏平 (SAKAI, Kohei)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号: 3 0 5 1 5 2 9 2

田尻 達郎 (TAJIRI, Tatsuro)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 8 0 3 0 4 8 0 6

(3)連携研究者 該当無し

(4)研究協力者 該当無し