

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15632

研究課題名(和文) 動脈グラフト移植後石灰化発生メカニズムに関する研究

研究課題名(英文) analysis of calcification process in implanted arterial artificial-graft.

研究代表者

黒部 裕嗣 (KUROBE, Hirotsugu)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・助教

研究者番号：30380083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：マウス腹部大動脈へ人工血管埋植後8週目には血管内腔側に石灰化を来すことがわかっており、それらグラフトを用いて、石灰化・新生内膜肥厚に関するメカニズム解明について研究を行った。結果、腹部大動脈に人工血管を埋植したマウス49匹中39匹から、移植後2ヵ月後に開存し得た人工血管グラフトを回収した。39サンプル中14サンプルで石灰化が認められた。リアルタイムPCRを行った22の遺伝子のうち、4つの遺伝子で統計学的有意差は認められなかったものの、非石灰化群を1としたときの石灰化群のRelative Expressionが2以上であり、動脈グラフト移植後の石灰化発生に何らかの関連がある可能性が推察された。

研究成果の概要(英文)：Purpose of his study clarify the of calcification process in implanted arterial artificial-graft. Artificial arterial graft was implanted to abdominal aorta in 49 mice, and we explanted the implanted grafts from 39 mice at 2 months after implantation. By X-ray analysis, 14 explanted grafts occurred calcification. We divided 2 groups; Group C in 14 grafts with calcification, and Group N is 25 grafts without calcification.

By microarray analysis with both groups, we picked up genes which was more than 2 fold in Fold Change analysis. And, by real time PCR was done in these picked up 22 genes, we think 4 genes (collagen X, osx, win3a, ankrd2) were associated with calcification process. We are doing more analysis to clarify the relation of these 4 genes for calcification process after graft-implanting.

研究分野：医歯薬学

キーワード：生体分解性ポリマー 血管移植 血管再生 石灰化 遺伝子発現解析

1. 研究開始当初の背景

現在、心臓血管手術時に様々な人工血管が使用されているが、未だに直径5mm以下の実用的な人工血管は市販化されていない。その大きな要因として(1)移植後血栓閉塞や(2)新生内膜による閉塞、(3)石灰化などによる狭窄で、移植後成績が不良なことに起因している(Cells Tissues Organs 2012)。

未だなお、必要なときにすぐに使用できる on-Shlef 可能なこれら小口径グラフトの実用化が待ち望まれている状況である。

2. 研究の目的

長寿化による PAD (末梢血管疾患) や動脈瘤の増加により、人工血管が臨床応用されその過程で、グラフト外表面からの細胞浸潤より、血流中の細胞がグラフト内面に接着し、何らかのメカニズムが働いて新生内膜肥厚や石灰化病変を引き起こす可能性が高いと考えられ、この変化の最初段階でどのような細胞が関与し、どのようなメカニズムで新生内膜肥厚や石灰化に向かうのか明らかにし、今後の人工血管開発に応用する。

3. 研究の方法

遺伝子改変マウスを作製しグラフト石灰化・新生内膜肥厚に關与する因子の絞り込みと、候補因子の人の石灰化病変における変化の確認に重点を置いた研究を行った。

4. 研究成果

結果、腹部大動脈に人工血管を埋植したマウス 49 匹中 39 匹から、移植後 2 ヶ月後に開存し得た人工血管グラフトを回収した。X 線撮影を行い、39 サンプル中 14 サンプルで石灰化が認められた。石灰化群と非石灰化群に分け、それぞれから RNA 抽出を行い、アジレント社製のマウス遺伝子発現マイクロアレイを用いて、遺伝子発現解析を行った。Fold Change が 2 以上の遺伝子のなかから主要なものをピックアップし、さらにリアルタイム PCR を行い、CT 法を用いて定量した。リアルタイム PCR を行った 22 の遺伝子のうち、4 つの遺伝子(collagen X, osx, win3a, ankrd2) で、統計学的有意差は認められなかったものの非石灰化群を 1 としたときの石灰化群の Relative Expression が 2 以上であり、動脈グラフト移植後の石灰化発生に何らかの関連がある可能性が推察された。

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 6 件)

(1) The ratio of contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate as a predictor of contrast-induced nephropathy after endovascular aortic repair. Kawatani Y, Kurobe H, Nakamura Y,

Hori T, Kitagawa T. J Med Invest. 査読有、2018;65(1.2):116-121. doi:10.2152/jmi.65.116.

(2) Novel application and serial evaluation of tissue-engineered portal vein grafts in a murine model. Maxfield MW, Stacy MR, Kurobe H, Tara S, Yi T, Cleary MA, Zhuang ZW, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH, Iwakiri Y, Shinoka T, Breuer CK. Regen Med. 査読有、2017 Dec;12(8):929-938. doi: 10.2217/rme-2017-0021.

(3) Aortic rupture due to radiation injury successfully treated with thoracic endovascular aortic repair. Kawatani Y, Kurobe H, Nakamura Y, Suda Y, Hori T. J Surg Case Rep. 査読有、2017 May 23;2017(5):rjx092. doi: 10.1093/jscr/rjx092.

(4) Acute pancreatitis caused by pancreatic ischemia after TEVAR combined with intentional celiac artery coverage and embolization of the branches of the celiac artery. Kawatani Y, Kurobe H, Nakamura Y, Suda Y, Okuma Y, Sato S, Hashimoto T, Hori T. J Surg Case Rep. 査読有、2017 Feb 23;2017(2):rjx029. doi:10.1093/jscr/rjx029.

(5) 虚血性心疾患の臨床、黒部裕嗣、佐田政隆、日本医科大学医学会雑誌、査読有、2017;13(4):210-213. doi:10.1272/manms.13.210.

(6) 頸部・体幹部の巨大動静脈形成異常に対する治療戦略、川谷洋平、黒部裕嗣、中村喜次、北川哲也、堀隆樹、荒瀬裕己、菅野幹雄、黒部裕嗣、藤本鋭貴、曾我部仁史、北川哲也、静脈学、査読有、2017;28(2):91-97. doi:10.7134/phlebol.17-06.

[学会発表](計 32 件)

(1) 川谷洋平、黒部裕嗣、中村喜次、北川哲也、堀隆樹、急性大動脈解離 Stanford B 型急性期治療における Peripherally inserted central catheter による静脈炎予防効果、第 45 回日本救急医学会総会・学術集会、2017 年 10 月 24 日-26 日、リーガロイヤルホテル大阪(大阪府・大阪市)

(2) 川谷洋平、黒部裕嗣、中村喜次、北川哲也、堀隆樹、ステントグラフト内挿術後造影剤腎症発症の予測因子 -造影剤使用量/術前 eGFR 比の有用性-、第 58 回日本脈管学会総会、2017 年 10 月 19 日-21 日、名古屋国

際会議場（愛知県・名古屋市）

（3）荒瀬裕己，川谷洋平，菅野幹雄，黒部裕嗣，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也、下肢静脈瘤と炎症性サイトカインについての検討、第 58 回日本脈管学会総会、2017 年 10 月 19 日-21 日、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）

（4）川谷洋平，黒部裕嗣，中村喜次，北川哲也，堀 隆樹、Najuta stentgraft system の中期成績、第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会、2017 年 9 月 26 日-29 日、さっぽろ芸術文化の館（北海道・札幌市）

（5）川谷洋平，黒部裕嗣，中村喜次，北川哲也，堀 隆樹、急性大動脈解離 Stanford A 型術後 entry 残存症例に対して施行し TEVAR の中期成績、第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会、2017 年 9 月 26 日-29 日、さっぽろ芸術文化の館（北海道・札幌市）

（6）菅野幹雄，荒瀬裕己，川谷洋平，黒部裕嗣，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也、左室を占拠する新生児期心臓腫瘍に対してどのアプローチが最も適切か？、第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会、2017 年 9 月 26 日-29 日、さっぽろ芸術文化の館（北海道・札幌市）

（7）黒部裕嗣，片木絢子，西雄千佳，荒瀬裕己，川谷洋平，亀田香奈子，菅澤典子，北川哲也、高齢者開心術周術期管理におけるトルバプタンの検討、第 70 回日本胸部外科学会定期学術集会、2017 年 9 月 26 日-29 日、さっぽろ芸術文化の館（北海道・札幌市）

（8）川谷洋平，黒部裕嗣，中村喜次，橋本亨，北川哲也，堀 隆樹、脾動脈瘤切迫破裂に対して、血管内治療が有効であった 1 例、日本血管外科学会中国四国地方会第 48 回総会、2017 年 8 月 5 日、道後温泉（愛媛県・松山市）

（9）荒瀬裕己，藤本鋭貴，川谷洋平，菅野幹雄，黒部裕嗣，北市 隆，北川哲也、大腿動脈閉塞性病変に対する当科での治療経験、日本血管外科学会中国四国地方会第 48 回総会、2017 年 8 月 5 日、道後温泉（愛媛県・松山市）

（10）菅野幹雄，亀田香奈子，荒瀬裕己，川谷洋平，小野朱美，黒部裕嗣，藤本鋭貴，北市 隆，早淵康信，北川哲也、出生後早期に手術介入を要した胎児期発症の左室内心臓腫瘍の一例、第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2017 年 7 月 7 日-9 日、アクトシティ浜松（静岡県・浜松市）

（11）荒瀬裕己，川谷洋平，菅野幹雄，黒部

裕嗣，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也，小野朱美，早淵康信、新生児期・乳児期 BT シェント術と肺動脈発達との関係、第 53 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2017 年 7 月 7 日-9 日、アクトシティ浜松（静岡県・浜松市）

（12）川谷洋平，黒部裕嗣，中村喜次，堀隆樹，北川哲也、ステントグラフト内挿術後造影剤腎症と生命予後との関連、第 110 回日本循環器学会中国・四国合同地方会、2017 年 6 月 30 日-7 月 1 日、高知市文化プラザカルポート（高知県・高知市）

（13）北市 隆，菅野幹雄，荒瀬裕己，亀田香奈子，川谷洋平，黒部裕嗣，藤本鋭貴，小野朱美，早淵康信，北川哲也、妊娠・出産を経たファロー四徴症手術症例の検討、第 60 回関西胸部外科学会学術集会、2017 年 6 月 22 日-23 日、コングレコンベンションセンター（大阪府・大阪市）

（14）藤本鋭貴，筑後文雄，亀田香奈子，川谷洋平，荒瀬裕己，菅野幹雄，黒部裕嗣，割石精一郎，北市 隆，北川哲也、当科における弓部大動脈瘤に対する debranch TEVAR の成績、第 60 回関西胸部外科学会学術集会、2017 年 6 月 22 日-23 日、コングレコンベンションセンター（大阪府・大阪市）

（15）荒瀬裕己，川谷洋平，菅野幹雄，黒部裕嗣，藤本鋭貴，北市 隆，北川哲也，林 亜紀，加地 剛、僧帽弁機械弁置換術後の妊娠・出産に成功した 1 例、debranch TEVAR の成績、第 60 回関西胸部外科学会学術集会、2017 年 6 月 22 日-23 日、コングレコンベンションセンター（大阪府・大阪市）

（16）川谷洋平，黒部裕嗣，中村喜次，北川哲也，堀 隆樹、Zone 2 TEVAR における、腋窩動脈-腋窩動脈バイパスの安全性・有効性と左鎖骨下動脈灌流に与える影響、第 60 回関西胸部外科学会学術集会（2017 年 6 月 22 日-23 日、コングレコンベンションセンター（大阪府・大阪市）

（17）川谷洋平，黒部裕嗣，中村喜次，北川哲也，堀 隆樹、放射線治療が原因と考えられる胸部大動脈破裂に対し、ステントグラフト内挿術を施行し治療し得た一例、第 60 回関西胸部外科学会学術集会（2017 年 6 月 22 日-23 日、コングレコンベンションセンター（大阪府・大阪市）

（18）藤本鋭貴，亀田香奈子，川谷洋平，荒瀬裕己，菅野幹雄，黒部裕嗣，北市 隆，北川哲也、下大静脈内腫瘍栓に対する外科的治療の検討、第 37 回日本静脈学会総会、2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール（徳島県・徳島市）

(19) 荒瀬裕己, 川谷洋平, 菅澤典子, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也、下肢静脈瘤における炎症性サイトカインの検討

第 37 回日本静脈学会総会、2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市)

(20) 川谷洋平, 荒瀬裕己, 亀田香奈子, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也、下肢静脈瘤手術における麻酔方法 - TLA 針による TLA 麻酔の方法と、その有用性 -、第 37 回日本静脈学会総会、2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市)

(21) 中西 唯, 池添照代, 秋山幸子, 荒瀬裕己, 川谷洋平, 亀田香奈子, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 藤本鋭貴, 北市 隆, 佐藤浩美, 北川哲也、下肢静脈瘤レーザー焼灼術後の圧迫方法の検討、第 37 回日本静脈学会総会、2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市)

(22) 佐藤勝哉, 菅澤典子, 荒瀬裕己, 川谷洋平, 黒部裕嗣, 北市 隆, 北川哲也、深部静脈血栓症モデルマウスの確立と抗血栓薬の血栓消滅効果の検討、第 37 回日本静脈学会総会、2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市)

(23) 美馬 惇, 荒瀬裕己, 亀田香奈子, 黒部裕嗣, 北市 隆, 北川哲也、若年女性に発症した一次性伏在型下肢静脈瘤の一例、第 37 回日本静脈学会総会(2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市))

(24) 亀田香奈子, 荒瀬裕己, 川谷洋平, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也、上大静脈症候群に起因する下大静脈のうっ滞により重症皮膚潰瘍を伴う二次性下肢静脈瘤を発症した一例、第 37 回日本静脈学会総会、2017 年 6 月 15 日-16 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市)

(25) Yohei Kawatani, Hirotsugu Kurobe, Yoshitsugu Nakamura, Tetsuya Kitagawa, Takaki Hori, The Contrast Medium Volume to Estimated Glomerular Filtration Ratio as a Predictor of Contrast-induced Nephropathy After Endovascular Aortic Repair, 2017 Vascular Annual Meeting(May31 - June3 2017, San Diego Convention Centre, San Diego (USA)

(26) 黒部裕嗣, 片木絢子, 西雄千佳, 亀田香奈子, 荒瀬裕己, 川谷洋平, 菅澤典子, 北川哲也、トルバプタンが術後腎機能(亜急性期)に与える影響の検討、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017 年 4 月 27 日-29 日

パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

(27) 川谷洋平, 黒部裕嗣, 中村喜次, 北川哲也, 堀 隆樹、ステントグラフト内挿術後の造影剤腎症発症と遠隔期腎機能との関連、第 117 回日本外科学会定期学術集会、2017 年 4 月 27 日-29 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

(28) 藤本鋭貴, 筑後文雄, 亀田香奈子, 川谷洋平, 荒瀬裕己, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 割石精一郎, 弓部大動脈瘤に対する 2 debranch TEVAR の治療成績の検討、第 45 回日本血管外科学会学術総会、2017 年 4 月 19 日-21 日、広島国際会議場(広島県・広島市)

(29) 藤本鋭貴, 亀田香奈子, 川谷洋平, 荒瀬裕己, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 北市 隆, 北川哲也、動脈閉塞性疾患に対し低侵襲を目的としたハイブリッド治療の経験、第 45 回日本血管外科学会学術総会、2017 年 4 月 19 日-21 日、広島国際会議場(広島県・広島市)

(30) 川谷洋平, 黒部裕嗣, 中村喜次, 北川哲也, 堀 隆樹、腹部大動脈瘤破裂に対する緊急手術と術後腎機能予後についての検討 - Open v.s EVAR -、第 45 回日本血管外科学会学術総会、2017 年 4 月 19 日-21 日、広島国際会議場(広島県・広島市)

(31) 荒瀬裕己, 亀田香奈子, 川谷洋平, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 藤本鋭貴, 北市 隆, 北川哲也、うっ滞性皮膚炎を伴う下肢静脈瘤の自験例、第 45 回日本血管外科学会学術総会、2017 年 4 月 19 日-21 日、広島国際会議場(広島県・広島市)

(32) 荒瀬裕己, 藤本鋭貴, 亀田香奈子, 川谷洋平, 菅野幹雄, 黒部裕嗣, 北市 隆, 北川哲也、下腿バイパスにて救肢できた難治性潰瘍を伴った重症下肢虚血肢の 1 例、第 45 回日本血管外科学会学術総会、2017 年 4 月 19 日-21 日、広島国際会議場(広島県・広島市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒部 裕嗣 (KUROBE, Hirotsugu)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号: 30380083

(2) 研究分担者

吉田 守美子 (YOSHIDA, Sumiko)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・講師
研究者番号: 40510904