

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10779

研究課題名(和文) 肺気腫症に対する肺切除後の肺再生と右心不全の予防に関する実験的検討

研究課題名(英文) Experimental study on lung regeneration and prevention of right heart failure after pulmonary resection for emphysema

研究代表者

岩田 尚 (IWATA, Hisashi)

岐阜大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90303495

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、肺気腫モデルにおける大量肺切除術の手術成績が不安定であったため、正常肺の右3肺葉切除にてG-CSFとEPOの併用効果を検証することとした。術後2日よりG-CSF21日間、EPOを2回/週3週間皮下注を行い、Control(C群)、G-CSF投与(G群)、EPO投与(E群)、両者併用(GE群)で検討した。術後23日目の血液検査では、G、E、GE群は、ヘモグロビン値の上昇および白血球数の増加を認めた。残肺体積は、G、E、GE群では増加傾向を認めた。右室/(中隔+左室)重量比は、C群に比較しG、E、GE群では有意な減少傾向は得られず、G-CSFとEPOの相乗効果は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺癌などの外科治療において、より多くの肺を切除することは、心臓(主に右心臓)にも負担をかけるため、その耐術能から縮小手術を選択せざるを得ない症例がある。本研究は、有意ではないものの、G-CSFおよびEPO投与により、残存肺の容量が増加傾向を示し、肺の再生を惹起している可能性が示された。両者の相乗効果は認められなかったものの、この知見は、呼吸器外科領域の肺切除限界を拡大できること可能性を示唆しているものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the combined effect of G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor) and EPO (erythropoietin) in right lobectomy of the normal lung, because the surgical outcome of massive lung resection with emphysema model was unstable. Two days after surgery, rats were administrated G-CSF (10 µg / kg / day) for 21 days and / or EPO (1500 units / kg) subcutaneously twice a week for 3 weeks. We classified into 4 groups consisting of control (C group n: 7), G-CSF administration (G group n: 6), EPO group (E group n: 6), and both were combined (GE group n: 7). Hemoglobin level and white blood cell count on the 21st day after the operation increased in the G, E and GE groups. The residual lung volume tended to increase in the G, E, and GE groups. The right ventricle/(septal + left ventricle) weight ratio was not decreased in the G, E, and GE groups compared to the C group, and no synergistic effect of G-CSF and EPO was observed.

研究分野：呼吸器外科学、移植免疫学、再生医科学

キーワード：肺切除 肺気腫 肺再生

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

大量肺葉切除術後の重篤な合併症の一つに、肺血管床の減少による右心負荷に伴う肺高血圧症・右心不全がある。これらのリスクが予測される肺葉切除では、特に肺気腫や間質性肺炎を基礎疾患のある肺葉切除で消極的な縮小手術を選択せざるを得ないのが現状である 1)。G-CSF は、薬剤誘導肺高血圧症において肺動脈内皮細胞へ関与することにより肺高血圧症の改善効果があるものと報告されている 2)。また G-CSF による自己骨髄細胞誘導が気腫肺の肺再生にも関与していると報告されている 3)。私どもの研究室では、切除後残存肺においても G-CSF が肺高血圧症・右心不全を回避することを vivo で明らかにした 4)。一方で、腎性貧血に使用される薬剤である EPO は、肺高血圧症ラットモデルに腹腔内投与することにより肺動脈壁肥厚が有意に改善されたことが示唆されている。その機序として血管新生と関連のある VEGF-R2 の mRNA の発現が増加しており、EPO が VEGF-R2 signalling に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆されている 5)。さらに、慢性心不全マウスに対して EPO を投与することにより、酸化ストレスおよび炎症性サイトカインが減少して心筋を保護する効果が報告され 6)、心臓に対する直接保護作用があることも示唆されている。また呼吸器領域においては、COPD 患者の BFU-EPO 値は、同程度の低酸素血症を伴う肺線維症患者に比較して有意な低下を認めることから、EPO が COPD の病態に関与することが示唆されている 7)。

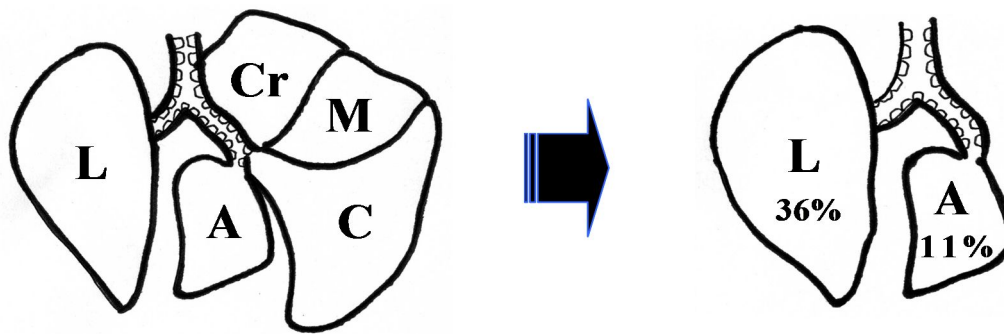
- 1) Christophoros NF et al. Eur.J.Cardio-thorac.Surg 2004; 26: 508-514
- 2) Maruyama H et al. Circ J 2007; 71: 138-143
- 3) Ishizawa K et al. FEBS letters 2004;556;249-252
- 4) Matsumoto et al. Journal of Surgical Reserch 2010;162:153-159
- 5) M.E. van Albada et al. Eur Respir J 2008;31:126-134
- 6) Li et al. Cardiovasc Res 2006
- 7) Argiros et al. Med Sci Monit 2005

2. 研究の目的

肺気腫モデルにおける大量肺切除術に対して、G-CSF(Granulocyte colony stimulating factor)と EPO(erythropoietin)を併用投与することで、術後の肺高血圧と右心不全を回避することを目的とする。具体的には、G-CSF と EPO による残存気腫肺の肺再生と肺内肺動脈リモデリングが、術後の肺高血圧症および右心不全を改善する可能性について検証を行う。

3. 研究の方法

ラット肺気腫モデルの肺切除は、呼吸機能低下からその維持は困難と判断した。正常肺の肺切除モデル右3葉切除にて G-CSF、EPO 併用投与をまずは検証する実験系とした。ラット右3葉切除術を施行し、



ラット右3葉切除術

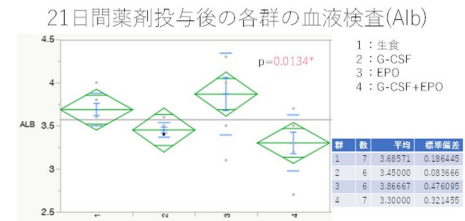
- C 群 : Control (n:7),
- G 群 : G-CSF 投与 (n:6),
- E 群 : EPO 投与 (n:6),
- GE 群 : 両者併用 (n:7)

に分けた。

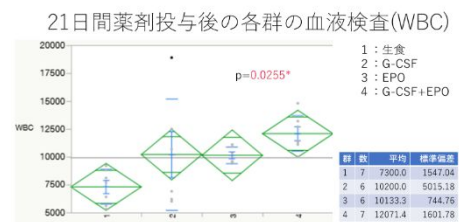
術後2日より G-CSF(10 µg/kg/day) 21日間 and/or EPO(1500 単位/kg)を2回/週 3週間皮下注を行い、術後23日目に血液検査、残存肺体積、右室/(中隔+左室)重量比を検討した。

4. 研究成果

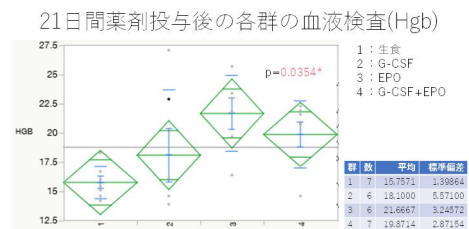
体重増加率は、GE 群が、 0.22 ± 0.07 と他群に比し低い傾向にあった。血清 Alb 値は、C 群 3.7 ± 0.19 g/dl に比較し E 群では、 3.9 ± 0.48 と増加傾向にあり、G、GE 群では、 3.5 ± 0.08 、 3.3 ± 0.32 g/dl と低下傾向にあり、E 群と GE 群では有意差を認めた ($p < 0.05$)。



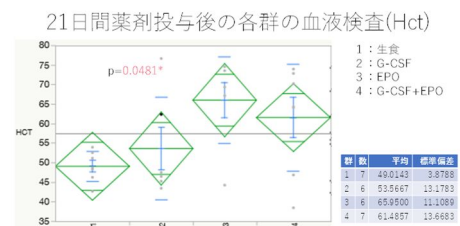
WBC は、C 群 $7300 \pm 1547 / \mu l$ に比較し G,E ,GE 群 10200 ± 5015 、 10133 ± 744 、 $12071 \pm 1602 / \mu l$ と増加傾向にあり、GE 群では有意差を認めた ($p < 0.05$)。



Hb 値は、C 群 15.8 ± 1.4 g/dl に比較し G,E ,GE 群 18.1 ± 5.6 、 21.7 ± 3.2 、 19.9 ± 2.9 g/dl と増加傾向にあり、E 群では有意差を認めた ($p < 0.05$)。有意差がなく増加していた。



Ht 値は、C 群 $49.0 \pm 3.9\%$ に比較し G,E ,GE 群 53.6 ± 13.2 、 66.0 ± 11.1 、 $61.5 \pm 13.7\%$ と増加傾向にあり、E 群では有意差を認めた ($p < 0.05$)。



残肺体積は、C 群 7.4 ± 1.7 ml に比較し G,E ,GE 群 7.6 ± 0.9 、 7.9 ± 0.8 、 7.6 ± 0.7 と増加傾向を認めた。

右室/(中隔+左室)重量比は、C 群 0.19 ± 0.09 に比較し G,E ,GE 群 0.20 ± 0.06 、 0.24 ± 0.07 、 0.22 ± 0.09 と増加傾向を認め、従来の検討では、本実験において C 群に相当する群は、 0.47 ± 0.05 、G 群に相当する群では、 0.35 ± 0.02 であり相違を認めた。本実験系では、右心負荷が以前の検討よりかからなかった可能性がある。今後肺組織標本上で末梢肺動脈数、肺動脈内膜肥厚を検証する。

本研究は、WBC および Hb 値、Ht 値の増加が認められ、薬剤投与の効果がある条件設定であることは確認された。その実験系において、有意ではないものの、G-CSF および EPO 投与により、残存肺の容量が増加傾向を示し、肺の再生を惹起している可能性が示された。残念ながら G-CSF および EPO 両者の相乗効果は認められず、より条件の悪い肺気腫モデルにおける検証では、予測される結果は得られにくいとの判断にいたった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	白橋 幸洋 (SHIRAHASHI Koyo) (40362149)	岐阜大学・医学部附属病院・講師 (13701)	
研究分担者	山本 裕崇 (YAMAMOTO Hirotaka) (50585651)	岐阜大学・医学部附属病院・医員 (13701)	
研究分担者	松本 光善 (MATSUMOTO Mitsuyoshi) (80814425)	岐阜大学・医学部附属病院・医員 (13701)	
研究分担者	宮本 祐作 (MIYAMOTO Yusaku) (80839100)	岐阜大学・医学部附属病院・医員 (13701)	
研究分担者	小室 裕康 (KOMURO Hiroyasu) (40839122)	岐阜大学・医学部附属病院・医員 (13701)	