

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16599

研究課題名(和文)冠動脈バイパスグラフト攣縮に対する薬物的除神経の検討

研究課題名(英文)medical denervation for vasospasm of coronary artery graft

研究代表者

横山 泰孝(Yokoyama, Yasutaka)

順天堂大学・医学部・非常勤助教

研究者番号：10774276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：右胃大網動脈と橈骨動脈だけでは十分な実験検体数が確保できなかったために途中から内胸動脈も検体として採用し40症例70検体を確保することが出来た。十分な検体数が得られたことで10% Phenolに2分浸漬すれば血管周囲神経叢が除去されることを免疫染色にて確認することに成功した。しかし、肉眼的に血管は白色に変化し、血管自体の収縮能や拡張能も同時に失われていることが推察され、内胸動脈の未使用部分では張力実験を行うための血管長が確保できなかったために血管の収縮能や拡張能を残して血管周囲神経叢を除去出来ているかどうかは確認出来ていない。これは今後も実験を継続して確認しなければいけない課題として残った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

冠動脈バイパス術に使用されるグラフトの3種類は動脈であり、動脈の中でも右胃大網動脈と橈骨動脈は筋性動脈に分類され、その欠点は血管攣縮による血管径の縮小が考えられている。我々は血管攣縮の原因の一つである血管周囲神経を手術的に除去することで血管攣縮を抑制できることを報告したが、手術的に除去するには長時間を要するため、薬物除去により血管周囲神経が除去出来れば、短時間かつ手技によるバラつきがなく血管攣縮を抑制できるという点で学術的意義は大きい。今後も研究継続が必要だが、他の血管機能を温存したまま血管周囲神経の除去が可能になれば冠動脈バイパス術を受ける方の血管攣縮を抑制出来ることで社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：We decided to include the internal thoracic artery samples in this study, because we were unable to achieve sufficient number of cases with right gastroepiploic artery and radial artery samples alone. As a result, we were able to secure a total of 70 samples from 40 cases. With sufficient number of samples obtained, we were able to use immunostaining to confirm that immersion in 10% phenol for 2 minutes could remove perivascular nerves. However, the vessels turned white, inferring that the contractile and diastolic capacity of the vessels was lost at the same time. The unused portion of the internal thoracic artery did not have sufficient vessel length to perform tension experiments to determine if physiological function was preserved. Therefore, it was not possible to confirm whether the perivascular nerve could be removed while leaving the vessel's contractile and dilating capacity intact. This remained an issue that had to be examined by continued experimentation in the future.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：冠動脈バイパス術 動脈グラフト 血管周囲神経 薬物除神経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

冠動脈バイパス術に使用されるグラフト 4 種類のうち 3 種類は動脈であり、動脈の中でも右胃大網動脈と撓骨動脈は筋性動脈に分類され、その欠点は血管攣縮による血管径の縮小が考えられている。我々は血管攣縮の原因の一つである血管周囲神経を手術的に除去することで血管攣縮を抑制できることを 2014 年に報告したが、手術的に除去するには長時間を要すること、手技による除神経の程度にばらつきがあることが問題点であった。この問題点を克服するために Phenol を用いることで血管周囲神経を除去出来ることが出来れば短時間かつ手技によるバラつきがなく血管攣縮を抑制できる可能性があると考えて本研究を行うに至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は 2 つに分かれる。Phenol という薬物を塗布することで血管周囲神経を除去出来るか確認すること、Phenol により血管周囲神経が除去された血管が他の生理的な機能を失っていないことを確認することである。そして、本研究の最終的な目的は冠動脈バイパス術を受けられる患者さんの血管攣縮を抑制することでグラフトの開存率の向上や手術時間の短縮につながり、手術の質を向上させることで冠動脈バイパス術を受けられる患者さんの負担軽減につながることが最終的な目的である。

3. 研究の方法

検体採取方法は冠動脈バイパス術の適応となった患者で内胸動脈、右胃大網動脈、撓骨動脈の動脈グラフトを使用する患者を対象とした。採取したグラフトが長くバイパスに使用しなかった余剰部分のグラフトを検体として採用した。10% Phenol に浸漬することで薬物による血管周囲神経が除去出来ているかを免疫組織化学により解剖学的に検討した。

免疫組織化学の方法は血管周囲神経のうちノルアドレナリンを分泌して血管収縮に関与している NPY 含有神経を免疫染色することで、解剖学的に血管周囲神経が Phenol によって除去されていることを確認した。4%パラホルムアルデヒドで血管そのものを固定し共焦点レーザー顕微鏡で観察する長軸像で確認した。

4. 研究成果

右胃大網動脈と撓骨動脈だけでは十分な数の実験検体が確保できなかったために途中から内胸動脈も検体として採用したことで 40 症例、左内胸動脈 37 検体、右内胸動脈 19 検体、右胃大網動脈 14 検体、撓骨動脈 0 検体の合計 70 検体を確保することが出来た。十分な数の検体が得られたことで 10% Phenol に 2 分浸漬すれば動脈周囲神経叢が除去されることを免疫染色にて確認することに成功した。(図 1)

しかし、肉眼的に血管は白色に変化し、血管自体の収縮能や拡張能も同時に失われていることが推察され、内胸動脈の未使用部分では生理的な機能が保たれているかどうか確認するための張力実験を行うだけの十分な血管長が確保できなかったために血管の収縮能や拡張能を残して血管周囲神経を除去出来ているかどうかは確認出来ていない。これは今後も実験を継続して確認しなければいけない課題として残った。

また、実験の検体数が十分に集まらなかったことで途中から内胸動脈も検体として採用したことで副次的に内胸動脈は術者によるばらつきがあるものの、Harmonic scalpel の pen type で採取することで完全とは言えないまでも採取された時点で血管周囲神経が除去されている箇所があることが示唆され、右胃大網動脈は Harmonic scalpel の scissors type で採取することから術者間での差異なく、血管周囲神経が残されていることが分かった。(図 2,3) これは、動脈グラフトの中でも右胃大網動脈と撓骨動脈は筋性動脈に分類され、より血管攣縮が起こりやすい動脈グラフトとして考えられているにも関わらず、グラフト採取法の違いから血管攣縮の原因の一つである血管周囲神経の除去がより必要なことが示唆され、今後の研究継続により右胃大網動脈や撓骨動脈への phenol の使用法の最適化を行う必要性がより強調される結果となった。

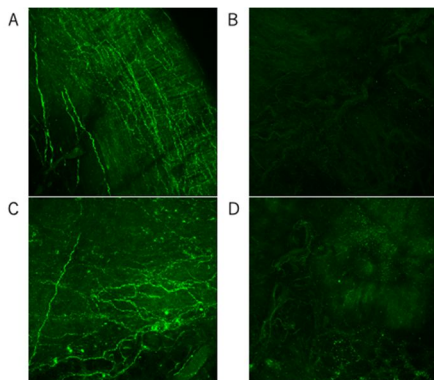


図 1 GEA の免疫染色

A,C は Harmonic scalpel の scissors type で採取した GEA を免疫染色したもの。B,D は同じ GEA を 10% Phenol に 2 分浸漬させて血管周囲神経が除去されたもの。A と C は術者が異なるが血管周囲神経が多く残っていることが分かる。

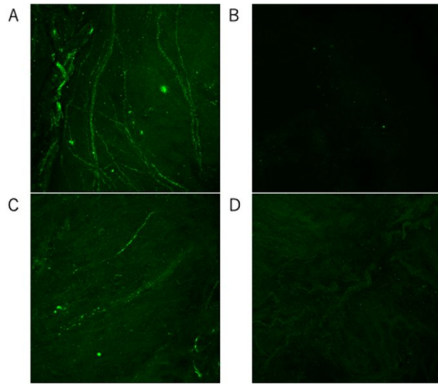


図2 LITAの免疫染色

A,CはHarmonic scalpelのpen typeで採取したLITAを免疫染色したもの。GEAに比較して血管周囲神経の量が少ない。またAとCは術者が異なるため血管周囲神経の染色される量が異なることが分かる。B,Dは同じLITAを10% Phenolに2分浸漬させて血管周囲神経が除去されたもの。

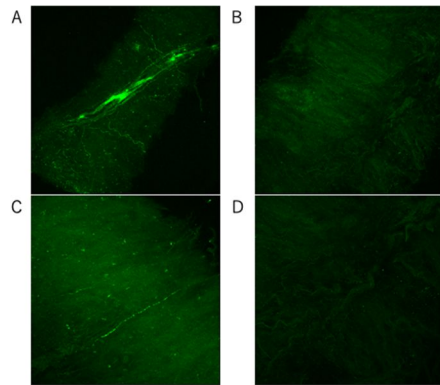


図3 RITAの免疫染色

A,CはHarmonic scalpelのpen typeで採取したRITAを免疫染色したもの。GEAに比較して血管周囲神経の量が少ない。またAとCは術者が異なるため血管周囲神経の染色される量が異なることが分かる。B,Dは同じRITAを10% Phenolに2分浸漬させて血管周囲神経が除去されたもの。

< 引用文献 >

- 1) Yang X-P, Chiba S :Effects of a selective neuropeptide Y Y₁ receptor antagonist BIBP 3226 on double peaked vasoconstrictor responses to periaarterial nerve stimulation in canine splenic arteries.Br J Pharmacol 130:1699-1705, 2000
- 2) Denervation of gastroepiploic artery graft can reduce vasospasm. Yokoyama Y et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;147:951-5
- 3) Neurotrophic Effect of Hepatic Growth Factor (HGF) on Reinnervation of Perivascular Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)-Containing Nerves Following Phenol-Induced Nerve Injury in the Rat Mesenteric Artery. Hobara N et al.J Pharmacol Sci.2008;108:495-504

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
--	---------------------------	-----------------------	----