

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18189

研究課題名(和文) 心臓血管外科手術に対する水素ガスの手術侵襲軽減効果のメカニズムの基礎実験的解明

研究課題名(英文) Basic experimental elucidation of the mechanism of the effect of hydrogen gas on reducing surgical invasion in cardiovascular surgery

研究代表者

山田 敏之 (Yamada, Toshiyuki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教

研究者番号：10728299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化のある(もしくはない)心臓大血管疾患を有する患者から脂肪細胞を採取し、その組織に水素を添加したのちに、炎症性物質の反応性をリアルタイムPCR法および免疫染色にて同定することに着手した。まだサンプル数は少なく有意差は認めてはいないが、リアルタイムPCRでは水素に抗炎症効果がある可能性があるという結果が得られ、また免疫染色においては水素の抗炎症効果は顕著であるという結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後、本研究はデータ数を増やして結果を積み重ねることで、水素の循環器疾患・手術侵襲に対する抗炎症作用が証明されることが期待される。さらにこれらの知見を元にして、心臓血管外科手術の周術期の水素吸入療法へとつなげられたらと考えている。水素吸入は非常に簡便に施行可能であるために、実際の臨床現場への応用はそれほど困難なものではないと考えている。

研究成果の概要(英文)： We have started to identify the reactivity of inflammatory substances by real-time PCR and immunostaining after collecting adipocytes from patients with cardio-vascular disease with or without atherosclerosis and adding hydrogen to their tissues. Although the number of samples is still small and no significant differences have been observed, the real-time PCR showed that hydrogen may have an anti-inflammatory effect, and the immunostaining showed that the anti-inflammatory effect of hydrogen was remarkable.

By increasing the number of samples in the future, we hope to prove the anti-inflammatory effect of hydrogen on cardiovascular diseases and surgical invasion, and to use this as a basis for postoperative hydrogen inhalation therapy.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：水素

1. 研究開始当初の背景

心臓血管外科手術においては、心臓・大血管の手術を行うための人工心肺の使用や、手術操作・視野確保のために大きな手術創が必要となり、他の外科に比べても手術侵襲が大きい。また、心臓血管外科の手術は病変のある心臓や血管の修復が特徴であり、心臓や大小様々な血管をハサミや電気メスを用いて剥離や切離をおこなったり、針や糸を用いて縫合したりするという手術操作が主である。そのため、手術操作自体による臓器へのダメージが直接手術の成績に関わることが多い。

また、近年水素が体の中の悪玉活性酸素(酸化や老化を促す物質)を排除する働きがあるという科学的裏付けが報告され、以後、我が国を中心に、様々な非臨床・臨床研究がなされてきた。

心臓血管外科領域において水素の働きとして注目すべきは、虚血再灌流障害の軽減や抗炎症作用等の作用であり、これらは外科手術侵襲の軽減のメカニズムとなり得ると考えた。

2. 研究の目的

本研究の当初の目的は、水素の外科的手術侵襲の軽減の作用を、グラフト血管の機能にフォーカスして基礎実験的に証明し、その成果を臨床応用へと繋げることを目的であった。実際の研究では、対象サンプルのグラフトの採取と比較してより簡単に採取可能で反応性の良い脂肪細胞へとフォーカスする対象を変更した。研究の本質的な内容自体は変更していない。

近年、水素が体の中の悪玉活性酸素(酸化や老化を促す物質)を排除する働きがあるという科学的裏付けが報告された。我々の領域において水素の働きとして注目すべきは、虚血再灌流障害の軽減や抗炎症作用等の作用であり、これらは外科手術侵襲の軽減のメカニズムとなり得る。そこで、我々がこれまでに研究してきた「血管に対する手術侵襲の程度を定量化」のノウハウを元に、水素の脂肪組織に対する効果とそのメカニズムの解析が可能であると考えた。

本研究は、単に採取した脂肪細胞と水素との反応のみならず、水素の臓器への直接的な効果・メカニズムを解明する第一歩となり得る。さらに、水素の使用自体は非常に簡便であるために、実際の手術や術後管理に水素の添加を加えることは物理的に容易であると考えられる。

3. 研究の方法

1) 患者の脂肪組織(胸骨下、心臓表面、大動脈周囲、皮下)の採取、水素添加

脂肪組織は開心術時に得られた脂肪の一部を、本研究用に別途保存する。水素添加群の脂肪組織は採取後すぐに Miz 株式会社提供の超飽和水素発生器具内の水素を含有させた培養液で 3 時間浸漬する。その後、各脂肪細胞は保存液にて 4°C にて保存する。水素の反応の有無で、動脈硬化および炎症関連物質 (FABPH: Fatty acid-binding protein heart, Adiponectin, Chemerin, Chemerin Receptor, TNF : Tumor Necrosis Factor, HO-1: Heme Oxygenase-1, NRF2: NF-E2-related factor 2, SIRT1) の発現量の差異をリアルタイム PCR および免疫染色で検討する。

2) EAT、SCAT 内のマクロファージの極性の変化の測定

水素添加群、非添加群それぞれの脂肪細胞を CD68・CD11c・CD206 にて染色し、CD11c/CD206 比をマクロファージ極性の評価項目とする。

3) アポトーシスに及ぼす影響の確認

水素添加群、非添加群の各脂肪組織にアポトーシス誘導剤を投与し、TUNEL 法にて染色しアポトーシス陽性細胞の比率を観察、水素添加がアポトーシスに及ぼす影響を確認する。

4. 研究成果

まず、動脈硬化のある（もしくはない）心臓大血管疾患を有する患者から脂肪細胞を採取し、その組織に水素を添加したのちに、炎症性物質の反応性をリアルタイム **PCR** 法および免疫染色にて同定することに着手した。

まだサンプル数は少なく有意差は認めてはいないが、リアルタイム **PCR** では水素に抗炎症効果がある可能性があるという結果が得られ、また免疫染色においては水素の抗炎症効果は顕著であるという結果が得られた。

今後サンプル数を増やすことで、水素の循環器疾患・手術侵襲に対する抗炎症作用が証明され、これを元に術後の水素吸入療法へとつなげられたらと考えている。

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------