

機関番号：14501

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2008～2010

課題番号：20591646

研究課題名（和文） 小口径人工血管（2mm）吻合部狭窄に対するピオグリタゾンの抑制効果

研究課題名（英文） Pioglitazone prevented the neointimal hyperplasia at the site of anastomosis

研究代表者 岡田 健次（OKADA KENJI）

神戸大学・医学部附属病院・特命准教授

研究者番号：90284356

研究成果の概要（和文）：

口径 2mm 程度の人工血管は未だ実用化されていない。その理由の一つに吻合部の狭窄があり有効な予防法はない。使用したピオグリタゾンは糖尿病治療薬でありながら細胞増殖を抑える効果が期待できる。まず静脈グラフトを腹部大動脈に移植するモデルを使用した。その結果、経口投与したピオグリタゾンは吻合部狭窄予防効果を有することが確認できた。現在 2mm の人工血管周囲にピオグリタゾン徐放性シートを巻きその効果を確認中である。

研究成果の概要（英文）：

Small caliber ($\leq 2\text{mm}$) prosthetic graft for coronary artery bypass grafting has not been developed for clinical use. The major cause of sticking point is the neointimal hyperplasia at the site of anastomosis. In the current study, we used a rat aortic interposition model with autologous femoral vein. Oral dose of Pioglitazone successfully prevented graft degeneration including the neointimal hyperplasia at the anastomosis. We are now under investigation for the prevention of neointimal hyperplasia at the anastomosis of small-caliber vascular prosthesis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：外科系臨床医学

科研費の分科・細目：胸部外科学

キーワード：心臓血管外科学

1. 研究開始当初の背景

冠動脈バイパスにおいては、動脈、静脈グラフトが通常使用されその治療成績は安定しているが、再手術症例も増加しつつある。その場合グラフト選択に難渋することも多く小口径人工血管の開発は急務である。しかしながら現在までに抗血栓性、吻合部内膜増殖、コンプライアンスといった問題点を解決した臨床応用可能な小口径人工血管は存在しない。

現在までに我々は、自己血より抽出し免疫反応のない自己フィブリンをトロンビン活性なしで作製し、それを小口径人工血管(2mm) 内腔にコーティングすることでウサギ頸動脈バイパスモデルにおいてフィブリンによる免疫反応を抑制することによる優れた抗血栓性および良好な早期開存性を証明した(1, 2)。

一方、我々は異種フィブリンコーティングした小口径人工血管(3mm) を使用した大動物(羊) 冠動脈バイパス術で、吻合部内膜肥厚が移植後 2-3 ヶ月目の問題点であることを確認している(3)。そのため遠隔期の安定した開存性を得るためには、現在開発段階にある人工血管を使用し抗血栓性に加え吻合部内膜肥厚を抑制することが重要である。

糖尿病治療薬としての peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR)- γ activator (ピオグリタゾン) が、近年抗炎症性、抗動脈硬化症としての効果が確認されており、冠動脈ステント内狭窄の予防に有効であったとの臨床試験データも報告されている。その投与が人工血管吻合部の内膜増殖を抑制しうるものとして期待される。その投与方法が重要であるが、1) 経口投与、2) 自己フィブリンに含浸させ小口径人工血管(2mm) 内腔にコーティングする方法、3) 京都大学田畑らにより開発された徐

放性生体吸収性ゼラチンシートに浸漬する方法が可能である。3) に関しては線維芽細胞増殖因子(bFGF) を浸漬した徐放性生体吸収性ゼラチンシートの徐放効果を静脈グラフトの壁補強効果、壁性状の動脈化という形で確認している(4)。この徐放製ゼラチンシートには様々な物質の含浸が可能であり、ピオグリタゾンの局所での徐放の可能性もあり、吻合部にラッピングすることで内膜増殖抑制効果が期待しうる。

本研究では開発段階にある小口径人工血管にピオグリタゾンを様々な経路で投与することでその内膜増殖抑制効果を確認する予定である。

文献

- 1) Hasegawa T, Okada K, Takano Y et al. Autologous fibrin-coated small-caliber vascular prostheses improve antithrombogenicity by reducing immunologic response. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 May;133(5):1268-1276.
- 2) Hasegawa T, Okada K, Takano Y et al. Thrombin-free fibrin coating on small caliber vascular prostheses has high antithrombogenicity in rabbit model. Artif Organs. 2005 Nov;29(11):880-6.
- 3) Hasegawa T, Okada K, Takano Y et al. A Hybrid Small Caliber Vascular Prosthesis for Coronary Artery Bypass Grafting: A Preliminary Study of Plasmin Treated Fibrin Coated Vascular Prosthesis ASAIO J. 2005 November/December;51(6):725-729.
- 4) Haraguchi T, Okada K, Tabata Y et al. Controlled Release of Basic Fibroblast Growth Factor from Gelatin Hydrogel Sheet Improves the Properties of Vein Graft in Rat Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007

2. 研究の目的

糖尿病治療薬としての peroxisome proliferators-activated receptors (PPAR)- γ activator (ピオグリタゾン)が、近年抗炎症性、抗動脈硬化症としての効果が確認されており、冠動脈ステント内狭窄の予防に有効であったとの臨床治験データも報告されている。その投与が人工血管吻合部の内膜増殖を抑制しうるものとして期待される。その投与方法が重要であるが、1) 経口投与、2) 自己フィブリンに含浸させ小口径人工血管 (2mm) 内腔にコーティングする方法、3) 京都大学田畑らにより開発された徐放性生体吸収性ゼラチンシートに浸漬する方法が可能である。3) に関しては線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を浸漬した徐放性生体吸収性ゼラチンシートの徐放効果を静脈グラフトの壁補強効果、壁性状の動脈化という形で確認している。この徐放製ゼラチンシートには様々な物質の含浸が可能であり、ピオグリタゾンの局所での徐放の可能性もあり、吻合部にラッピングすることで内膜増殖抑制効果が期待しうる。

本研究では開発段階にある小口径人工血管にピオグリタゾンを様々な経路で投与することでその内膜増殖抑制効果を確認する予定である。まず静脈グラフトにおける内膜増殖抑制効果 (吻合部狭窄抑制効果)、拡張予防効果、導管の質の向上確認予防を行った。

3. 研究の方法

ラット自家大腿静脈を用いた腹部大動脈置換モデルを作成し、ピオグリタゾン (3mg/kg/day) 経口投与群 (group A, n=6) と非投与群 (group B, n=6) の2群に分類した。術後8週目に、グラフトの血流速度と外径の拡張率を測定し、摘出静脈グラフトを HE

染色、Elastica van Gieson 染色および α -SMA 免疫組織化学染色にて病理組織学的に評価した。

4. 研究成果

術後8週目において、ラット自家静脈グラフトはすべて開存していたが、ピオグリタゾン投与群では相対的グラフト血流速度 (グラフト血流速度 / 腹部大動脈血流速度) が非投与群と比較して有意に速く (A, 0.87 ± 0.02 ; B, 0.66 ± 0.05 ; $P < 0.0001$) (図1)、外径の拡張率は有意に抑制されていた (A, $36.3 \pm 2.2\%$; B, $61.4 \pm 3.9\%$; $P = 0.0002$) (図2)。

図1

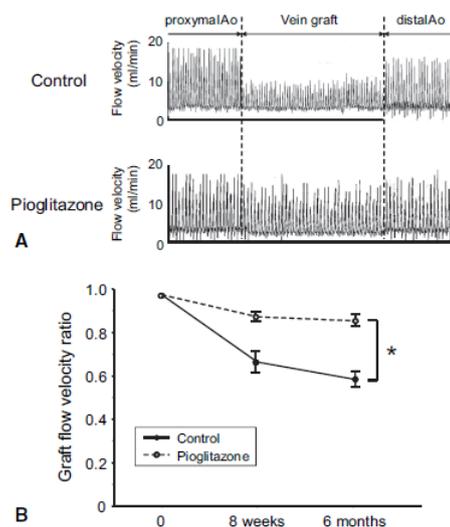
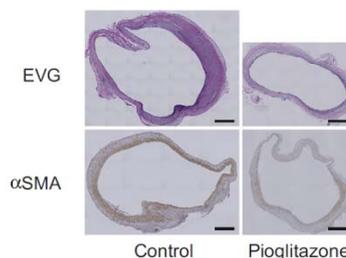


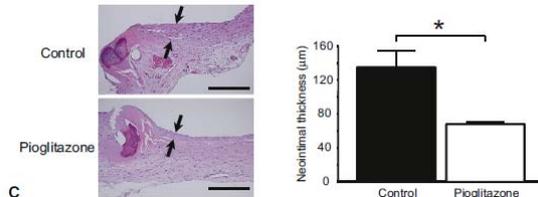
図2



非投与群ではグラフト内膜および中膜が破綻し、不均一な新生内膜が形成していたのに対して、ピオグリタゾン投与群ではそれらが保持されて新生内膜の形成が抑制されて

いた (A, $14.6 \pm 1.3\%$; B, $29.9 \pm 2.9\%$; $P=0.0008$)。また免疫組織化学染色では、ピオグリタゾン投与群において α -SMA 陽性細胞が減少し、平滑筋細胞の増殖抑制され吻合部狭窄も抑制された。(図3)

図3



以上、静脈グラフトを用いた実験結果は得られた。当初予定のピオグリタゾンの徐放による研究は、ピオグリタゾンが脂溶性であり徐放性シートの作製に時間を要したため現在進行中である。今回はピオグリタゾン経口投与により成果得られたが、局所徐放でより効果的な成果がえられるものと予想している。その結果により2mmの人工血管を使用し最終成果を得たいと考えてる。

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1件)

①Zhi Chen, Tomomi Hasegawa, Akiko Tanaka, Yutaka Okita, Kenji Okada

Pioglitazone preserves vein graft integrity

in a rat aortic interposition model

J Thorac Cardiovasc Surg. 査読あり 2010

Aug;140(2):408-416

[学会発表] (計1件)

①陳 志, 岡田健次、長谷川智巳、田中亜紀子、大北 裕

「ピオグリタゾンによる静脈グラフト劣化抑制効果に関する実験的検討」

第109回日本外科学会定期学術総会

2009年4月4日 福岡

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田健次 (OKADA KENJI)

神戸大学・医学部附属病院・特命准教授

研究者番号：90284356

(2) 研究分担者

大北 裕 (OKITA YUTAKA)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40322193