

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591673

研究課題名（和文） 気管支胸膜瘻予防に対するバイオ被覆剤の開発

研究課題名（英文） A examination of KGF seat to prevent bronchopleural fistula.

研究代表者

永安 武 (NAGAYASU TAKESHI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：80284686

研究成果の概要（和文）：肺胞上皮細胞および軟骨細胞増殖促進作用の確認された rh-KGF (Keratinocyte Growth Factor) に注目し、徐放性シートを用いての局所投与を行ったが、rat 気管軟骨欠損モデルに対する期待された軟骨再生促進効果は得られなかった。ただし、代償性肺肥大モデルにおいて、KGF 気管内投与による代償性肺肥大促進効果が確認された。その至適投与方法は肺切除後 2 日目の大量投与、もしくは連日 2 日間の少量投与であった。

研究成果の概要（英文）：Local administration of KGF to trachea wound could not enhance the healing of trachea cartilage. On the other hand, intratracheal administration of KGF enhanced pulmonary epithelial proliferation in post-trilobectomy rat lung. Intratracheal administration of KGF in the remaining lung significantly augmented PCNA of alveolar cell. High dose single injection and low dose daily injection were so effective. Our results implicate that Intratracheal administration of KGF significantly augmented lung epithelial proliferation in compensatory growth in the remaining lung after trilobectomy in rats.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：呼吸器外科

科研費の分科・細目：外科 外科学一般

キーワード：KGF 気管軟骨 創傷治癒 代償性肺肥大

1. 研究開始当初の背景

今日の外科手術、移植手術は医学のみならず各方面の科学技術の進歩による恩恵を受け、分子生物学的なレベルから免疫学、更には臓器再生の分野まで幅広い分野の技術革新を受け飛躍的にその可能性を高めつつある。中でも、ここ数年での再生医学の外科手術への応用は目覚ましく、皮膚、神経、肝臓、骨などの臓器では臨床応用できるまでになっている。しかし肺、気管支など呼吸器系臓器に関しては再生医療分野では遅れをとっており、その生命維持に関する重要性、機能の複雑性から肺再生における研究成果が望まれている。呼吸器外科領域における肺、気管支の手術、及び肺移植における肺実質、気管等の各組織の創傷治癒過程について現在さまざまな研究がなされているが、我々は細胞分化制御や再生制御に重要な働きを持つ増殖因子の1つである **Keratinocyte growth factor (KGF)** に注目している。すでに KGF については肺実質障害時の肺胞上皮再生促進作用、非上皮性細胞である気管軟骨細胞への発現培養軟骨細胞に対する投与による軟骨細胞の増殖の促進などが確認されている。

ところで肺切除術後の気管支断端瘻は重篤な合併症の一つである。一般臨床では心膜脂肪織や筋組織で断端を被覆することが一般的であるが、これらの処置により断端瘻を予防できるとする明確な根拠はない。軟骨細胞増殖促進、線維芽細胞増殖促進作用のある KGF の局所投与により、良好な気管創傷治癒が得られれば臨床に非常に有用であることは想像に難くない。一方、近年高齢化の進行とともに、肺切除を要する COPD 患者も増加の一

途をたどっている。低肺機能のため術後合併症などのリスクが高く、肺癌に対する根治手術を断念せざるを得なくなる少なくない。肺切除後残存肺に生じる代償性肺肥大についてはこれまでに多くの報告がなされており、KGF は代償性肺肥大を促進するとの報告も見られる。気管内投与という簡便な局所投与方法により術後代償性肺肥大を促進することができれば、これもまた臨床に有用な治療選択となりうると思われる。

2. 研究の目的

ラット気管欠損モデルに対する KGF 局所投与の有用性を検討する。また、ラット代償性肺肥大モデルにおける KGF 気管内投与の有効性の確認と、その至適投与方法の検討する。

3. 研究の方法

生後8週のSDラット気管欠損モデルを作成し、KGF10 μ を含浸させたハイドロジェルシートで徐放性局所投与を行うことで、KGFのin vivoでの軟骨再生効果を検討した(図1)。

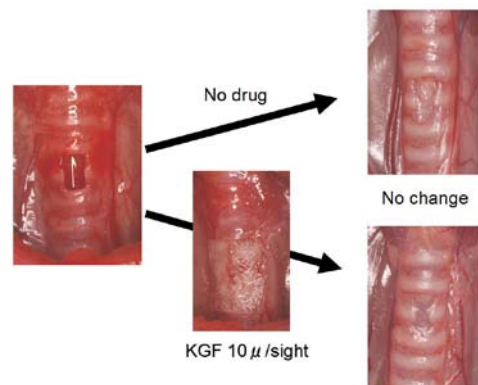


図 1

また、生後8週のSD rat に図2のような右

肺三葉切除術を行って、KGF 気管内投与による代償性肺肥大促進効果を確認した。

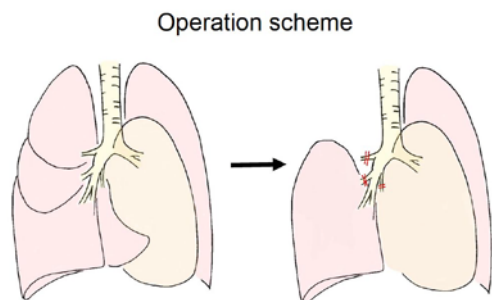


図 2

4. 研究成果

A. 気管欠損モデルに対する KGF 局所投与

ラット気管欠損モデルに対する rhKGF の軟骨再生効果および気管欠損部創傷治癒促進効果は確認できなかった (図 1)。図 1 は投与から一ヵ月後の写真だが、一年後の経過に於もやはりコントロールとの差は認められなかった。

B. 代償性肺肥大モデルにおける KGF 気管内投与

(1) KGF 気管内投与により肺切除後残存肺代償性肥大モデルでの肺胞上皮細胞増殖活性が上昇。

術後 2 日目に KGF0.4mg/kg 気管内単回投与を行い、術後 4 日目に犠牲死して評価した。胸膜直下の肺組織において KGF 陽性細胞、PCNA 陽性細胞、SPA 陽性細胞が多くみられた。TUNEL 陽性細胞についても、コントロールと比して変化なく、代償性肺肥大モデルにおける、KGF 気管内投与による肺胞上皮細胞増殖促進効果が確認された (図 3)。

(2) 至適投与方法の検討

代償性肺肥大における肺胞上皮細胞増殖効果を得るための至適投与方法を検討した。まず大量投与群 (KGF4.0mg/kg 投与群) と少量投与群 (KGF0.4mg/kg 投与群) に分けて、次に単回投与群と連日投与群にわけそれぞれ肺胞上皮細胞の PCNA を比較した。その結果グラフにあるように単回投与では大量投与群が少量投与群に比して優位に高値であった (図 3、図 4)。また単回大量投与群と連日大量投与群では差がなかった。連日少量投与群と連日大量投与群では差がなかった。投与量にかかわらず、連日投与の場合、2 日間投与と 3 日間投与群で差はなかった (図 5)。すなわち少量投与群でも代償性肺肥大促進効果が確認され、また大量投与群ではより高い効果が得られることが確認できた。大量投与であれば連日投与の必要はなく、術後 2 日目の単回投与でも十分な肺胞細胞増殖能を上昇させた。連日投与であれば少量投与でも大量投与時と同様の十分な効果が認められ、術後 2 日間の投与が至適投与日数であった。今回得られた至適投与方法に従い、長期間モデルでの研究を追加することで、臨床的な呼吸機能改善効果の確認検討につなげていくことができると思われる。

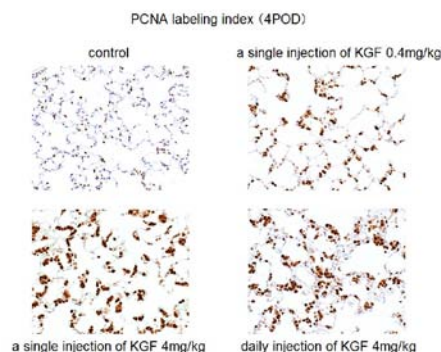


図 3

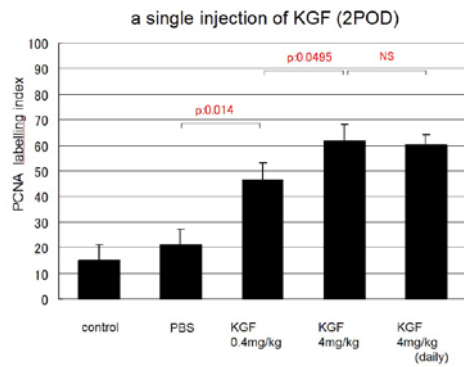


図 4

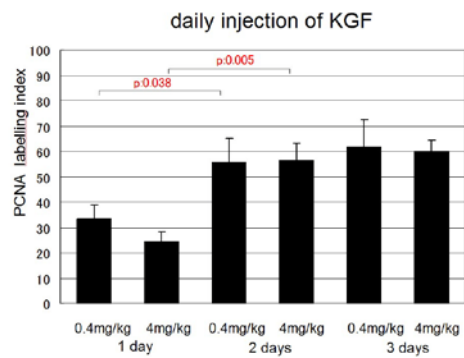


図 5

5. 主な発表論文等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永安 武 (NAGAYASU TAKESHI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：80284686

(2) 研究分担者

山崎 直哉 (YAMAZAKI NAOYA)

長崎大学医学部歯学部附属病院・講師

研究者番号：70404217

土谷 智史 (TUCHIYA TOMOSHI)

長崎大学医学部歯学部附属病院・講師

研究者番号：30437884

矢野 洋 (YANO HIROSHI)

長崎大学医学部歯学部附属病院・講師

研究者番号：50380887

(3) 連携研究者