

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390393

研究課題名（和文） bFGF徐放粒子肺動脈内投与により細血管と肺胞上皮を再生させる肺気腫の治療の研究

研究課題名（英文） The novel therapeutic approach for emphysema by regeneration of microvessel and alveolus after intrapulmonary arterial administration of gelatin microspheres slowly releasing basic fibroblast growth factor (bFGF-GMS).

研究代表者

横見瀬 裕保 (YOKOMISE HIROYASU) 香川大学・医学部・教授 研究者番号：80231728

研究成果の概要（和文）：従来、肺移植以外に治療が困難であった肺気腫の新しい治療法の開発を行なった。我々は以前からサイトカインを徐放することにより軟骨、肺内組織、食道などの再生を行ってきた。肺間葉系幹細胞に反応して肺胞・微小血管を再生する bFGF 徐放ゼラチンマイクロスフェアを肺動脈内に投与することにより、実験的に導入された肺気腫組織内に肺胞、微小血管の再構築する事ができた。また機能的にも肺機能、肺酸素可能の改善を認めた。

研究成果の概要（英文）： The prognosis of patients with emphysema is poor, and no truly effective treatment is available. Our previous study showed that the alveolar space was smaller and the microvessel density was higher in a canine emphysema model after intrapulmonary arterial administration of gelatin microspheres slowly releasing basic fibroblast growth factor (bFGF-GMS). We evaluated the functional effect of injection of bFGF-GMS via the pulmonary artery in a canine pulmonary emphysema model. Lung compliance in the total emphysema group was higher than in the control group ($p=0.031$), and the bFGF group showed no significant improvement of lung compliance in comparison with the total emphysema group ($p=0.112$). PaO_2 (partial pressure of oxygen in arterial blood) was improved by administration of bFGF-GMS in the total emphysema model ($p=0.027$). In the canine total emphysema model, blood gas parameters were improved by whole pulmonary arterial administration of bFGF-GMS. This method has the potential to be an effective novel therapy for pulmonary emphysema.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2009年度 | 8,700,000 | 2,610,000 | 11,310,000 |
| 2010年度 | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |
| 2011年度 | 2,600,000 | 780,000 | 3,380,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 13,900,000 | 4,170,000 | 18,070,000 |

研究分野：

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、胸部外科学

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

肺気腫は罹患患者も多く難治性疾患で根本的治療は肺移植しかない。しかし肺移植は我が国を含めた恒常的ドナー不足のため標準治療とはなりえない。他方、肺容量減少手術は技術的エビデンスが不十分な上効果に継続性がなく再手術も困難である。さらに気腫肺部分の不均等があって初めて肺容量減少手術の適応症例となりうるが我が国の肺気腫患者の多くを占めるびまん性肺気腫の大多数は適応からはずれる。現状では重症の肺気腫患者の根本的な治療法はないと考えられる。

一方、再生医療に関しては iPS 細胞に大きな期待がかかっているが、実際に肺を iPS 細胞で再生させるためには、多くのハードルが存在する。再生医療のもう一つのアプローチとして、多様な成熟細胞に分化する能力を持つ未分化間葉系細胞にも注目が集まっている。この細胞は肺の間質で確認されている。遺伝子を変異させることなく行なう事のできるこの方法は臨床的にも安全である。また、bFGF は胎生期の肺胞の分化、血管新生に強く関与している。bFGF の局所的徐放により肺間質内未分化間葉系細胞にゆっくりと作用させ、肺胞再生や血管新生を誘導することにより肺気腫の新しい治療法を開発できると考えた。

2. 研究の目的

bFGF を徐放するゼラチンビーズを気腫肺の肺動脈内に選択的に投与し肺胞上皮ならびに細血管を新生させ呼吸機能を改善す

る新しい重症肺気腫の治療法を開発する。国内外で、この方法はこれまでに行なわれていない。

3. 研究の方法

(1)イヌ肺気腫モデルの呼吸機能低下の証明：我々の研究室で開発したエラストーゼ全区域気管支内注入により 90%の確率で健常イヌに全肺気腫が導入でき安定して肺気腫イヌモデルが作製できる。現有 Power Lab ML845 4/25 簡易肺機能測定装置によりイヌ全肺気腫モデルの一秒率の低下が証明された。新規購入予定のボディープレチスモグラフで無拘束イヌの一回換気量、1分間換気量、呼吸抵抗指数、呼吸抵抗、静肺コンプライアンス、残気量、DLCOを新たに測定し処理前後の同一個体を比較することでより詳細な呼吸機能低下の評価を行う。

(2)肺胞再生実験：前実験として3頭の全肺気腫イヌに径 100- 200 μ のゼラチンビーズ (GMS)100mg と同径の 2 μ g/mg b-FGF徐放ゼラチンビーズ(FGF-GMS)100mg の肺動脈本幹内投与の2群を作成した。投与直後に局所未梢肺動脈が GMS で塞栓されるがこの微小肺梗塞による急性呼吸異常は認めなかった。1ヶ月後に FGF-GMS 群においてのみ I型肺胞上皮様細胞の再生と微小血管の増生を組織学的に確認した。組織学的治療効果の確認を引き続き行い簡易肺機能測定装置とボディープレチスモグラフにより経時的に呼吸機能の改善を確認する。

4. 研究成果

両肺気腫は 50%の確率で作製可能であった。機能的な解析により一秒量、酸素化能が有意に低下していた。この両肺気腫動物に対し、bFGF 含有ゼラチンビーズを肺動脈内に投与することにより、1 秒量、酸素化能が改善した。肺動脈内投与により病巣に均一に作用させる事が可能であり、咳などに対しても安定している。また病理学的にも気腫像が改善していた。具体的には末梢肺血管の増成、肺泡類似組織の再生が認められた。この治療による急性期、晩期合併症は観察されなかった。この方法では肺の間質の幹細胞の分化再生を期待しているが、効率が低い事が問題点である。臨床に応用するために自己骨髄幹細胞の導入を検討している。大きな副作用なく気腫状態の改善が確認された。効果の持続性、治療の効率化により臨床に導入することは可能と期待される。

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)

現在、Surgery Today に投稿中。

[学会発表] (計 5 件)

- ① 第 63 回日本胸部外科学会総会 (2010.10) : イヌ肺気腫モデルにおける bFGF 徐放ゼラチンマイクロスフェアおよび間葉系幹細胞の肺動脈内投与による肺気腫治療の試み
- ② 第 26 回日本呼吸器外科学会総会 (2009.5) : 呼吸器外科領域の再生医療 basic FGF 徐放ゼラチンマイクロスフェア経肺動脈投与による肺気腫治療に関する実験的研究

③ 第 26 回日本呼吸器外科学会総会 (2009,5) : 呼吸器外科領域の再生医療 成長因子徐放ゼラチンスポンジを用いた気管軟骨再生

④ 第 61 回日本胸部外科学会総会 (2008.10) : イヌ肺気腫モデルにおける bFGF 徐放ゼラチンマイクロスフェアの肺動脈内投与による肺気腫治療の試み

⑤ 第 108 回日本外科学会総会 (2008,5) : ポリ乳酸カプロラクトン共重合体 (PLAC) 多孔性足場を用いた自己組織による肺切除後死腔閉鎖の試み

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計◇件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横見瀬 裕保 (YOKOMISE HIROYASU)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：80231728

(2) 研究分担者

呉 哲彦 (GO TETSUHIKO)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50313656

張 性洙 (CHANG SUNS00)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：00419508

松浦 奈都美 (MATURA NATSUMI)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20572853

笠井 由隆 (KASAI YOSHITAKA)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40610085

(3) 連携研究者

()

研究者番号：