

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08829

研究課題名(和文) 虚血性脊髄障害に対するHGF治療の確立

研究課題名(英文) HGF treatment for Ischemic spinal cord injury

研究代表者

志水 秀行 (Shimizu, Hideyuki)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授

研究者番号：50226247

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：心臓血管外科手術、中でも特に大動脈手術において重篤な合併症の一つである虚血性脊髄障害の予防ならびに治療法の開拓を目指した研究である。ラット虚血性脊髄障害モデルを用いてリコンビナント型幹細胞成長因子(HGF)の髄腔内投与と実験を行なった。投与群においては虚血性脊髄障害後の対麻痺(下肢運動機能障害)が、コントロール群に対して有意に改善し、下肢運動機能の回復傾向を認めた。また、組織学的評価においても脊髄虚血後の脱髄の抑制やニューロンの壊死の抑制など、我々の仮説を裏付けるデータが得られた。本研究は臨床応用を目指し、更なる詳細な検討と大動物などへの移行を検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大動脈手術に伴う合併症の一つである虚血性脊髄障害は、手術方法の進歩や技術革新に伴い、発生頻度は以前より減少傾向にはある。しかしながら以前として一定の確率で起こることが知られており、その頻度は2-10%とも言われる。虚血性脊髄障害の予防並びに治療に対する基礎的研究は、心不全に対するiPS細胞研究などの趨勢に押され、昨今では衰退の一路を辿っており、虚血性脊髄障害治療研究に従来より取り組んできた当研究チームは本邦でも数少ない研究チームの一つである。虚血性脊髄障害は我々心臓血管外科を専門とする者たちが真剣に取り組むべき合併症治療の一つであり、継続していくべき重要課題である。

研究成果の概要(英文)：Ischemic spinal cord injury is a one of a severe complication in cardiac vascular surgery, particularly aortic surgery. This study aimed to create a new therapeutic methods. Using a rat model of ischemic spinal cord injury, we conducted experiments involving intrathecal administration of recombinant hepatocyte growth factor (HGF). In the treatment group, post-ischemic spinal cord paralysis (lower limb motor dysfunction) significantly improved compared to the control group, showing a trend of recovery in lower limb motor function. Furthermore, histological evaluation revealed data supporting our hypothesis, including suppression of demyelination and neuronal necrosis after spinal cord ischemia. This study aims for clinical application, considering further detailed investigation and transition to large animal models.

研究分野：心臓血管外科

キーワード：大動脈手術 虚血性脊髄障害 手術合併症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

外傷性脊髄損傷においては受傷後の内在性 HGF の供給が伴わず、発症後に不足した HGF を髄腔内投与することで障害の軽減と下肢機能の回復が報告されている。すでに動物実験で神経保護効果と運動機能回復促進効果が確認され、急性期脊髄損傷に対する臨床試験が進行中である。

また脳の虚血性障害に対する有効性を示した報告や、HGF 遺伝子を導入した細胞移植による治療の報告もあり、中枢神経系においても HGF 治療が有効である可能性は高いと考えている。

一方、虚血性脊髄障害に対しては周術期の予防手段は様々な方法が報告、臨床応用されているが、治療方法に関しては有効なものがない。

当研究室では虚血性脊髄障害の研究を長年にわたり行なってきた。ラットを用いた予備実験にて、虚血性脊髄損傷モデルラットの再現実験に成功し、さらにそれら脊髄虚血ラットにおける脊髄内での HGF 及び c-Met の発現を観察し HGF 及び c-Met の脊髄虚血における関与が示され、本研究を行うに至った。

また rHGF の髄腔内投与は、現在、周術期の脊髄保護として広く行われている CSF ドレナージのカテーテルからも投与ができ、本研究により rHGF の髄腔内の有効性が示されれば、早期に臨床応用できる可能性が高く、研究者不足により基礎研究が遅れている虚血性脊髄障害分野において大きな一歩となる重要な研究と位置付けられる。

2. 研究の目的

本研究の目的はでは虚血性脊髄障害モデル動物を用いて虚血性脊髄障害に対する HGF の髄腔内投与の有効性の検討である。

3. 研究の方法

1. 成体雌 Sprague-Dawley rat(200-250g)を手術で大動脈弓部と左鎖骨下動脈を 13～15 分間遮断し、虚血性脊髄障害モデルを作成し、経時的な運動機能評価、脊髄中の HGF、HGF 受容体(c-Met)の測定を行った。
2. 手術で大動脈弓部と左鎖骨下動脈を 15 分間遮断し、虚血性脊髄障害モデルを作成し、脊髄中の HGF、HGF 受容体(c-Met)を ELISA 法により定量測定した。
3. Control 群(PBS(phosphate-buffered saline) 髄腔内投与)、HGF 群(ヒト型リコンビナント HGF(rhHGF, クリングルファーマー社)総量 350 µg 髄腔内投与)に分け、それぞれ PBS、rhHGF を 1 週間髄腔内持続投与後、手術で大動脈弓部と左鎖骨下動脈を 15 分間遮断し、虚血性脊髄障害モデルを作成し、経時的に脊髄障害後の運動機能を評価した。
4. 実験 2 のラットの生存率と対麻痺症状の不確かさが見られ、術中の保温による体温維持と大動脈遮断時間 13 分への短縮をし、実験した。Control 群(PBS 投与)、HGF 群(rhHGF 総量 90 µg 投与)に分け、PBS、rhHGF を 1 週間髄腔内持続投与後、虚血性脊髄障害モデルを作成し、経時的に脊髄障害後の運動機能を評価した。
5. 運動機能評価のスコアとして Basso, Beattie and Bresnahan Locomotor Rating Scale を用いた。

4. 研究成果

- ラット脊髄虚血モデルを作成し、内因性 HGF は超急性期に低値を示した。
- ラットに HGF 髄腔内投与の上で脊髄虚血モデルを作成し、BBB scale の中央値は脊髄虚血後 28 日目においてコントロール群 0 に対して HGF 群で 1 と改善を認めた。(p=0.01)
- 虚血性脊髄障害において超急性期に不足した HGF を補うことで運動機能障害の進行を抑制できる可能性が示唆された。
- 組織学的評価においても、rHGF 投与群においてコントロール群と比較し、脱髄が抑制され、神経細胞が保たれている傾向が認められた。
- 一方で、下肢運動機能の改善は軽度であり、投与量や投与時期などさらなる検討が必要と考えられた。
- また MRI などを組み合わせた解析の必要性も指摘された。
- 虚血性脊髄障害モデルラットを用いた rHGF 治療の有効性の検討を行った。rHGF 投与の有効性が示唆されたが、今後さらなる研究が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川合 雄二郎、吉武 明弘、志水 秀行、他
2. 発表標題 虚血性脊髄障害に対する肝細胞増殖因子治療の有効性の検討
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内室 智也、川合 雄二郎、吉武 明弘、志水 秀行、他
2. 発表標題 虚血性脊髄障害に対する肝細胞増殖因子治療
3. 学会等名 第54回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔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
研究分担者	吉武 明弘 (Yoshitake Akihiro) (70327550)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	川合 雄二郎 (Kawai Yujiro) (70898783)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・特任助教 (32612)	

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