

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08868

研究課題名(和文) 虚血プレコンディショニングによるステントグラフト内挿術後臀筋虚血障害の克服

研究課題名(英文) Reduction of gluteal muscle ischemia disorder after EVAR by ischemic preconditioning

研究代表者

森景 則保 (MORIKAGE, Noriyasu)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50335741

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)：本研究では、これまでに報告されていないマウス臀筋虚血モデルの作製を行った。BALB/Cマウスの右総腸骨動脈を結紮した直後、および、結紮して4週間後の血流を観察すると、臀部の血流は、結紮して4週間後においても、血流低下が維持されていた。C57BL/6マウスの右内腸骨動脈を結紮したが、血流低下は観察されなかった。そのため、右内腸骨動脈を結紮したマウスの右総腸骨動脈を結紮すると、血流低下が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(EVAR)は低侵襲な血管内治療であり、広く普及しているが、術後の合併症として臀筋虚血による臀筋跛行が一定の確率で発生する。臀筋虚血を回避または低減する方法を検討するために、本研究では、まだ報告されていないマウス臀筋虚血モデルの作製を試みた。マウスの右総腸骨動脈を結紮した場合、結紮して4週間後においても、臀筋の血流低下が維持されていたことから、今回の方法がマウス臀筋虚血モデル作製の足掛かりになる結果であったと考えている。

研究成果の概要(英文)：In this study, we attempted to create a mouse model of gluteal muscle ischemia. Ligation of right common iliac artery in BALB/C mice decreased blood flow in toes, femur and gluteal muscle for 4 weeks. Although ligation of right internal iliac artery in C57BL/6 mice did not blood flow in toes, ligation of right common iliac artery in the same C57BL/6 mice decreased blood flow in toes.

研究分野：血管外科

キーワード：臀筋虚血

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(EVAR)は低侵襲な血管内治療であり、広く普及している。しかし、約 30-40%の症例で病変が腸骨動脈領域にまで及び、腸骨動脈から瘤内への逆行性血流を遮断するため、内腸骨動脈塞栓の併施を要する。内腸骨動脈は臀筋に対する主たる血管であり、術後の合併症として臀筋虚血による臀筋跛行が一定の確率(約 30-50%)で発生し、患者の QOL に重大な影響を及ぼす。さらに大臀筋の非可逆的萎縮により、遠隔期における歩行機能の低下が問題となる。臀筋虚血を回避するため、内腸骨動脈バイパス術や、内腸骨動脈温存デバイスの使用など対策がなされることがあるが、バイパス手術は侵襲が高く、温存デバイスは適応となる症例に限られ(約 20-30%)、十分な対策とは言えない。そのため、臀筋虚血傷害の回避は EVAR の大きな課題の一つであり、有効な予防法の開発が必要である。

虚血プレコンディショニングは、先行する短時間の虚血刺激により心臓、肝臓、腎臓、脳など様々な臓器で虚血耐性が獲得される生体防御反応である。興味深いことに遠隔臓器の虚血プレコンディショニング(Remote ischemic preconditioning; RIPC)においてもその虚血耐性効果が現れることが証明されている(Circulation. 1993, J Am Coll Cardiol. 2006, Lancet. 2007)。

これまでに、研究代表者が所属する研究室では、虚血障害を予防する方法として、遠隔臓器の虚血プレコンディショニングをマウスモデルで報告している(J Am Coll Cardiol.2009; 53:1814-1822, Sci Rep.2016;6:36758)。

また、我々は、血管新生療法の劇的な治療効果のためには、血管の成熟化による機能的血管新生が重要であると考え、血管成熟因子アペリンの研究を進めてきた。我々は、マウス虚血下肢の血管平滑筋細胞において APJ が特異的に発現していることを見出し、アペリンは虚血環境下特異的に血管平滑筋細胞に作用し、新生血管周囲への遊走を増加させ、新生血管の成熟化を促進し、劇的な血流改善効果をもたらすことを明らかにした(Sci Rep.2016;6:19379)。

我々がこれまでに研究してきた、遠隔臓器の虚血プレコンディショニングとアペリン治療を臀筋虚血傷害に対して応用する研究を行うにあたり、マウス臀筋虚血モデルは確立されていないことから、本研究では、マウス臀筋虚血モデルの確立を試みることにした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、マウス臀筋虚血モデルの確立であった。

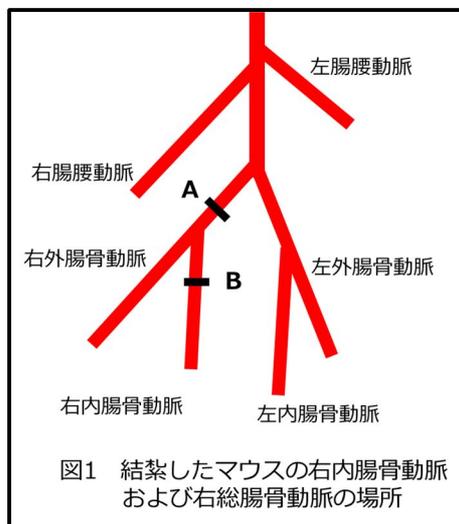
3. 研究の方法

(1) 臀筋虚血モデルマウス

BALB/C マウスをイソフルラン麻酔下で管理し、図1のAで示す右総腸骨動脈を結紮した。結紮直後および結紮して4週間後の血流をドップラーで測定した。

(2) 臀筋虚血モデルマウス

C57BL/6 マウスをイソフルラン麻酔下で管理し、図1のBで示す右内腸骨動脈を結紮し、ドップラーで測定後に、図1のAで示す右総腸骨動脈を結紮した。結紮直後および結紮して4週間後の血流をドップラーで測定した。結紮して4週間後に、犠牲死させ、大腿部組織を病理学的解析した。結紮して4週間後に、犠牲死させ、大腿部組織を病理学的解析した。



4. 研究成果

(1) 臀筋虚血モデルマウス

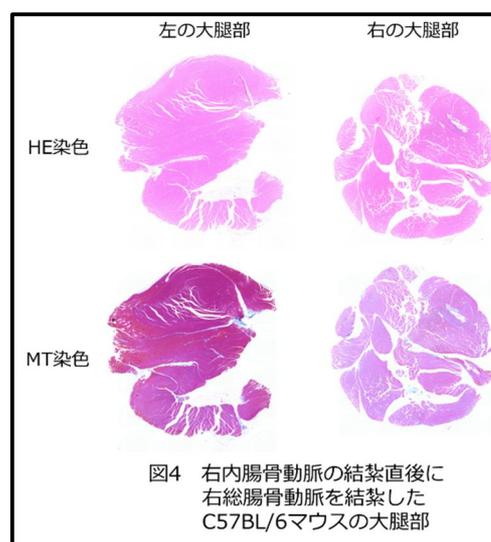
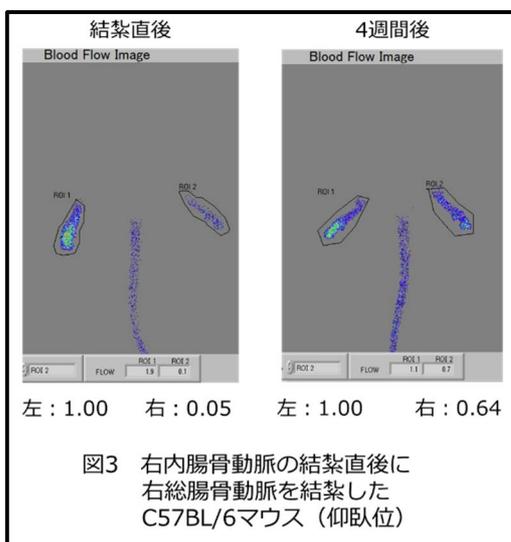
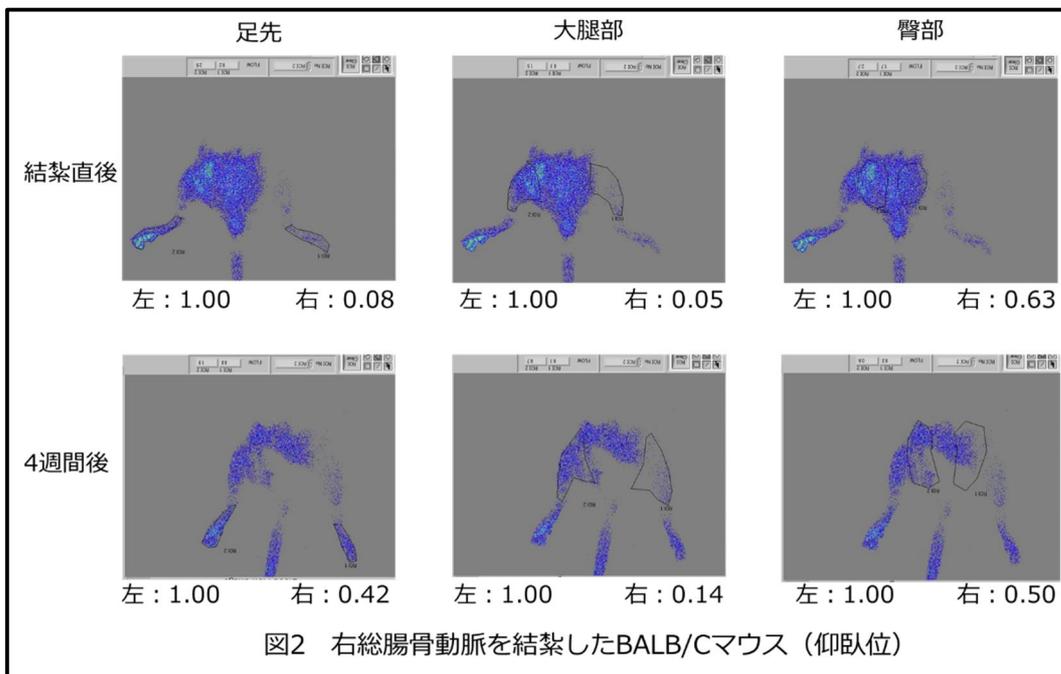
図2は、仰臥位で測定した血流結果である。ドップラーで測定した血流を、左の血流を1.00とした時の相対値として、右の血流の数値を示した。右総腸骨動脈を結紮した直後、および、結紮して4週間後の血流を観察すると、臀部の血流は、結紮して4週間後においても、血流低下が維持されていた。また、足先および大腿部の血流も、結紮して4週間後も、血流低下が維持されていた。

(2) 臀筋虚血モデルマウス

C57BL/6マウスの右内腸骨動脈を結紮後、ドップラーで血流を測定したところ、左右で血流に差が無かった。そのため、右内腸骨動脈を結紮したマウスの右総腸骨動脈を結紮し、ドップラーで血流を測定した(図3)。C57BL/6マウスの場合も、結紮して4週間後の血流は、左の血流を1.00とした場合、右の足先の血流の数値は0.50-0.64であった。

結紮して4週間後、マウスの指が欠損する・右足を引きずるなどの症状はなかった。

結紮して4週間後の大腿部の病理学的解析を行ったところ、右の大腿部組織の一部の筋肉がダメージを受けているようであった(図4)。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Saito Toshiro, Kurazumi Hiroshi, Suzuki Ryo, Matsunaga Kazumasa, Tsubone Sarii, Lv Bochao, Kobayashi Sei, Nagase Takashi, Mizoguchi Takahiro, Samura Makoto, Suehiro Kotaro, Harada Takasuke, Morikage Noriyasu, Mikamo Akihito, Hamano Kimikazu	4. 巻 11
2. 論文標題 Perivascular Adipose Tissue Is a Major Source of Nitric Oxide in Saphenous Vein Grafts Harvested via the No Touch Technique	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Heart Association	6. 最初と最後の頁 e020637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.020637	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Soichi Ike, Koji Ueno, Masashi Yanagihara, Takahiro Mizoguchi, Takasuke Harada, Kotaro Suehiro, Hiroshi Kurazumi, Ryo Suzuki, Tomoko Kondo, Tomoaki Murata, Bungo Shirasawa, Noriyasu Morikage, Kimikazu Hamano	4. 巻 14
2. 論文標題 Cryopreserved allogenic fibroblast sheets:development of a promising treatment for refractory skin ulcers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Translational Research	6. 最初と最後の頁 3879-3892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suehiro Kotaro, Fujita Motoki, Morikage Noriyasu, Harada Takasuke, Samura Makoto, Suzuki Ryo, Kurazumi Hiroshi, Tsuruta Ryosuke, Hamano Kimikazu	4. 巻 14
2. 論文標題 Hyperbaric Oxygen Therapy Is an Effective Adjunctive Therapy to Manage Treatment-Resistant Venous Leg Ulcers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Diseases	6. 最初と最後の頁 273 ~ 276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3400/avd.cr.21-00030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizoguchi T, Suehiro K, Ueno K, Ike S, Nagase T, Samura M, Harada T, Kurazumi H, Suzuki R, Harada K, Takami T, Morikage N, Hamano K.	4. 巻 13
2. 論文標題 A pilot study using cell-mixed sheets of autologous fibroblast cells and peripheral blood mononuclear cells to treat refractory cutaneous ulcers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Translational Research	6. 最初と最後の頁 9495-9504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizoguchi Takahiro, Morikage Noriyasu, Takeuchi Yuriko, Nagase Takashi, Samura Makoto, Harada Takasuke, Suehiro Kotaro, Hamano Kimikazu	4. 巻 71
2. 論文標題 Treatment Results of Endovascular Aneurysm Repair Using the Parallel Stent-Graft Double D Technique for Distal Saccular Abdominal Aortic Aneurysms and Common Iliac Aneurysms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 392 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2020.07.048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suehiro Kotaro, Morikage Noriyasu, Harada Takasuke, Samura Makoto, Nagase Takashi, Takeuchi Yuriko, Mizoguchi Takahiro, Nakamura Kaori, Hamano Kimikazu	4. 巻 71
2. 論文標題 Extracellular Fluid Content in the Legs of Patients with Chronic Venous Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Vascular Surgery	6. 最初と最後の頁 215 ~ 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.avsg.2020.07.046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 森景則保、大塚遼、池創一、溝口高弘、竹内由利子、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 EVAR後の瘤縮小を阻む最大の因子はタイプ2エンドリーク?!
3. 学会等名 第50回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森景則保、池創一、溝口高弘、竹内由利子、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 破裂性腹部大動脈瘤の問題点を克服したEVAR第一選択プロトコールによる治療成績
3. 学会等名 第50回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森景則保
2. 発表標題 傍腎動脈型腹部大動脈瘤に対するchimney EVARの可能性
3. 学会等名 第28回日本血管内治療学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森景則保、池創一、溝口高弘、永瀬隆、竹内由利子、佐村誠、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 傍腎動脈型腹部大動脈瘤に対するchimney EVAR 第一選択の早期・中期成績
3. 学会等名 第52回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森景則保、大塚遼、池創一、溝口高弘、竹内由利子、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 EVAR成績改善のための大動脈分枝塞栓の有用性
3. 学会等名 第63回日本脈管学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森景則保、池創一、溝口高弘、永瀬隆、竹内由利子、佐村誠、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 進化したEVAR治療の未来 EVARの弱点を克服した後の中期成績
3. 学会等名 第51回日本心臓血管外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森景則保、池創一、溝口高弘、永瀬隆、竹内由利子、佐村誠、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 傍腎動脈腹部大動脈瘤に対するchimney EVARの早期・中期成績
3. 学会等名 第49回日本血管外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森景則保
2. 発表標題 傍腎動脈腹部大動脈瘤に対する EVARの適応拡大の可能性
3. 学会等名 第27回日本血管内治療学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriyasu Morikage
2. 発表標題 How to shorten door to intervention time and stent-graft implantation time for RAAA?
3. 学会等名 ASVS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Noriyasu Morikage
2. 発表標題 The outcomes of complete consecutive endovascular aneurysm repair for ruptured abdominal aortic aneurysm cases
3. 学会等名 ASVS2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森景則保、池創一、溝口高弘、永瀬隆、竹内由利子、佐村誠、原田剛佑、末廣晃太郎、濱野公一
2. 発表標題 EVARのさらなる成績向上のために-傍腎動脈腹部大動脈瘤に対するchimney EVARの可能性-
3. 学会等名 第62回日本脈管学会総会
4. 発表年 2021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	佐村 誠 (SAMURA Makoto) (30773402)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	削除：2021年10月15日
研究分担者	原田 剛佑 (HARADA Takasuke) (60650322)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

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