

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 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：15101
 研究種目：若手研究 B
 研究期間：2010 ～ 2011
 課題番号：22791749
 研究課題名（和文） 呼吸窮迫症候群の新しい治療法の研究-サリドマイドの肺血管新生戦略の検討
 研究課題名（英文） New strategy of Acute respiratory distress syndrome. Effects of anti-angiogenesis agent Thalidomide
 研究代表者
 船越多恵（FUNAKOSHI TAE）
 鳥取大学 医学部 助教
 研究者番号：00444638

研究成果の概要（和文）：

Lipopolysaccharide による Acute respiratory distress syndrome (ARDS) 肺障害モデルを確立した。サリドマイドは経腹膜投与、経管投与群では、肺間質重量の増加、気管肺胞洗浄液へのアルブミンの漏出増加を認めた。このことは肺水腫の増加を示している。また、その他の肺障害の指標を改善することは無かった。仮説に反し、サリドマイドは ARDS 肺障害に対して、有用ではない、むしろ悪影響を及ぼすことを確認した。その他の血管新生抑制薬の ARDS 肺障害への影響も検討した。オメガ-3 製剤である Omegaven、静脈麻酔薬であるプロポフォール投与も肺障害の指標を改善することは無かった。3 剤の血管新生抑制薬は急性肺傷害に有用ではないと結論づけた。

研究成果の概要（英文）：

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) model induced by Lipopolysaccharide (LPS) was established. Thalidomide administration made Wet to dry ratio of lung (W/D) and Albumin leakage into Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) increased. Against our hypothesis, Thalidomide doesn't only treat ARDS, but also could advance it. We examined other anti-angiogenesis agents (Omegaven and Propofol). They also didn't improve indexes of lung injury. We concluded that the three anti-angiogenesis agents don't improve ARDS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：肺障害

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：急性肺傷害、血管新生、サリドマイド、肺繊維化

1. 研究開始当初の背景

全身の炎症反応や人工呼吸に起因する、急性肺障害、呼吸窮迫症候群 (ARDS) の治療法の確立は集中治療分野における未解決の重要な臨床課題である。これまで ARDS の治療法については、抗炎症薬やステロイド薬また抗酸化薬について検討されてきたが有効な薬物療法は未だない。一方 PEEP 付加や低容量換気また腹臥位換気など理学的予防戦略は ARDS の臨床指標は改善するが、長期生命予後を改善するものではない。急性炎症に起因する肺間質の浮腫、リモデリング、それに引き続く肺の繊維化などの問題もあまり検討されていない。

临床上、予防的、対照的治療は重要な要素であるが、すでに ARDS が発症し進行過程に入った症例に対して、その進行を阻止し、さらには機能障害に陥った障害肺を再成長させ肺機能をさせることが可能になれば、その臨床的意義は大きい。

2. 研究の目的

血管新生因子、抑制薬の障害肺に対する影響はほとんど検討されていない。血管新生因子には血管透過性の亢進、線維芽細胞の遊走促進などの作用があり、肺間質のリモデリング、肺繊維化を引き起こす一因である可能性がある。抗がん剤であるサリドマイドは血管新生抑制作用が有ることは知られており、亜急性期の肺障害からの肺間質繊維化を改善する可能性がある。また、血管新生因子である VEGF は肺の肺成長を促す可能性もある。マウ

スを用いて障害肺へのサリドマイドの影響を検討する。

3. 研究の方法

B6 マウスに Lipopolysaccharide (LPS) を気管内投与し ARDS 肺を作成した。サリドマイドを経腹膜、経管投与し、ARDS 肺への影響を検討した。

最終の LPS 投与 8 時間、24 時間後にマウスを気管切開、一定条件で人工呼吸を行い、気道内圧を持続的に測定、記録した。その後左肺を気管肺胞洗浄液 (BALF) 採取後に病理組織解析をおこなった。右肺を用いて肺乾湿重量比 (W/D) を測定した。その他の血管新生抑制作用が有ることが知られているオメガ-3 を含有する経腸栄養剤 Omegaven、静脈麻酔薬プロポフォルの二剤をもちいて、同様な検討を行った。

4. 研究成果

(1) ARDS 末期像の間質性肺炎モデル
ARDS 肺の末期像である間質性肺炎のモデルを確立するため、LPS をマウスに経気管的に投与した。持続的な炎症が必要となるため LPS を 1mg/Kg、2.5mg/Kg、5mg/Kg と変化させ、週 2 から 3 回の投与を 4 週間にわたって投与した。病理評価ではすべてのグループで血管周囲の多核白血球増加などの急性肺炎像は認められたが、間質の繊維の増加、繊維芽細胞の増加は認められなかった。マウスの死亡率も高く LPS により ARDS 間質性肺炎モデルの確立は困難と判断した。

(2) ARDS の急性肺傷害モデル

ARDS 肺の急性期像を確立するため、マウスに LPS を 2.5mg/Kg、5mg/Kg を 1 回もしくは 2 回経気管投与し、最終の LPS 投与から 6 から 24 時間後に評価した。

LPS を 2.5mg/Kg を 24 時間間隔で 2 回経気管投与し、6 時間後に評価する事で肺水腫の指標である W/D が増加した。また 24 時間後に評価する事で、W/D の変化は減少するが、病理評価では気管周囲の肺胞腔への多核白血球の増加などの変化が大きく、肺繊維化の初期段階として有効であると評価した。

(3) サリドマイドの腹腔内投与による ARDS 肺への影響

サリドマイド 50mg/Kg を DMES に溶解し、腹腔内投与を LPS 投与による ARDS 肺作成の前日よりおこなった。DMES のみ投与した群と比較し、間質重量比、病理組織像、肺圧容量曲線に於いて、2 群間で有意差は認められなかった。サリドマイドの投与量を増減させても結果に変化は見られなかった。サリドマイドが脂溶性のため DMES を基剤として用いたが、この影響も強いと判断した。投与経路を経管投与に変更し、用量を変更しつつ、今後 ARDS 肺への影響を検討することとした。

(4) サリドマイドの経管投与による ARDS 肺への影響

マウスに各群 10mg、50mg、100mg/Kg のサリドマイドと基剤を経管的に前投与した。その後 ARDS 肺を作成した。ARDS 肺ではコントロール群に比較して、平均・最高気道内圧の上昇、W/D の増加、BALF へのアルブミンの漏出増加、病理組織で急性炎症肺障害が認められた。ARDS を起こすと、サリドマイド 50mg、100mg/Kg 投与群では基剤群に比較して W/D の増加、

BALF へのアルブミンの漏出増加を認めた。サリドマイド投与は ARDS への新しい治療となるという今回の仮説に反して、肺水腫を増大させ ARDS に対して有害に働く可能性が示唆された。

(5) その他の血管新生抑制薬の ARDS 肺への影響

サリドマイドに変わる血管新生抑制作用がある報告されている Omegaven (オメガ 3 含有脂肪乳剤) とプロポフォル (静脈麻酔薬) を投与して、ARDS 肺に対する検討を行った。Omegaven、プロポフォルとも平均・最高気道内圧の上昇、W/D、BALF へは優位な影響は認められなかった。今回の仮説に反して、3 剤の血管新生抑制薬は ARDS 肺への治療薬とはなりがたいと結論づけた。

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

船越多恵（ FUNAKOSHI TAE ）

鳥取大学・医学部・助教

研究者番号：00444638

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：