

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791067

研究課題名(和文) TGF- β 1 溶出性グラフトによる先天性心疾患における肺循環研究課題名(英文) Effect of TGF- β 1 eluting graft on pulmonary circulation in congenital heart disease

研究代表者

阪田 美穂 (SAKATA, Miho)

徳島大学・大学病院・特任助教

研究者番号：80532514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：小児先天性心疾患例では肺動脈の低形成や出生後の肺循環障害の進行が、予後に大きく影響している。肺高血圧に伴う内中膜肥厚などの病理変化を来し加療に難渋することが少なくない。本研究では先天性心疾患症例において従来から頻りに人工血管などに使用されるexpanded polytetrafluoroethyleneを利用したTransforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1)溶出性グラフトを考案し、その臨床的有用性の検討を目的とした。単離肺動脈平滑筋細胞はTGF- β 1前処置によって有意に増殖と遊走を抑制した。肺高血圧ラットの肺動脈圧はTGF- β 1投与によって改善は示さなかった。

研究成果の概要(英文)：Hypoplastic pulmonary artery and pulmonary circulatory disturbance induce the poor prognosis in children with congenital heart disease. Pulmonary arterial hypertension shows the intima/media hyperplasia. These condition results in severe heart failure. In this study, we'd tried to invent the novel TGF- β 1 eluting expanded polytetrafluoroethylene graft to prevent the pulmonary arterial pathological change. The administration of TGF- β 1 inhibits the pulmonary smooth cell proliferation and migration. It did not make the pulmonary artery pressure decreased.

研究分野：小児循環器

キーワード：肺血管 肺高血圧 TGF- β 1 先天性心疾患

1. 研究開始当初の背景

(1) 小児の先天性心疾患症例においては、肺動脈の低形成や出生後の循環動態に伴う肺循環障害の進行が、その予後に大きく影響していることが多い。

(2) 本病態においては、肺高血圧に伴う肺動脈の内膜肥厚や細胞性・線維性内中膜肥厚などの不可逆的な病理学的変化を来し、臨床経過・予後の面でも加療に難渋することが少なくない。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、先天性心疾患小児において従来から最も頻繁に人工血管などに使用される expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) を利用した Transforming Growth Factor-1 (TGF-1) 溶出性グラフトを考案し、その臨床的有用性を検討することを目的とした。

(2) 上記目的のために、肺動脈における TGF-1 の作用機序、影響と肺高血圧制御に関するシグナルトランスダクションを研究することも行うこととした。

3. 研究の方法

(1) TGF-1 による培養肺動脈平滑筋細胞の遊走・増殖の抑制効果についての研究

ラット肺動脈内皮細胞・平滑筋細胞を各々培養し、胎児牛血清や TGF-1・PDGF・VEGF などの増殖因子の添加の下で、細胞の遊走能・増殖能を検討する。サイトカインが血管内皮細胞、平滑筋細胞の増殖に関与することは既に多くの報告がなされているが、肺動脈に関してはその効果の報告は少ないため、本研究で確認することとする。

我々の教室では既に Angiotensin II によって惹起される培養平滑筋細胞の遊走能・増殖能が K channel や細胞内 Ca 濃度を介して制御されていることを報告している。今回、TGF-1 添加の影響を類似の実験やさらに応用を加えた実験で施行し、証明することを試みる。

(2) TGF-1 溶出性 ePTFE グラフトの作製についての研究

ePTFE に TGF-1 を吸収させ、徐放させるコーティングについて研究する。ePTFE は連続性小孔を有するポリマーであるため、容易に薬剤を吸収することが予想されるが、徐放されるにはトップコートの選択が重要と考えられる。プチルメタクリレートなどこれまでにステントからの薬剤溶出に使用されている薬剤の使用を考慮する。次に、ラット肺動脈に ePTFE の補填を行う。このとき、肺動脈弁などを損傷すると、ラットの術後生存率の低下が予想されるため、肺動脈弁輪部を避け、主肺動脈に補填することが最も有用であると考えられる。このような外科的処置に関しては、当施設の心臓血管外科の協力を仰ぐことを計画している。

(3) TGF-1 溶出性 ePTFE グラフトの病理学的変化

次に TGF-1 を添加した ePTFE グラフトと非添加の ePTFE グラフトの補填後の組織学的相違について検討する。ePTFE は多孔質構造を呈しているため、グラフト壁内に線維芽細胞や平滑筋細胞が浸潤し、グラフトに新生内膜が形成されることが認められることが報告されている。植え込みから日数が経つに従って、ePTFE グラフトに内膜異常増殖や線維化、石灰化が認められる症例が増加すると考えられるが、その経時的変化や重症度が 2 群間で違うか否かを検討する。

4. 研究成果

コントロールラットと肺高血圧ラットから得られた肺動脈平滑筋細胞では、肺高血圧ラット由来の単離平滑筋細胞の方において TGF-1 で前処置したものが有意に平滑筋細胞の増殖と遊走を抑制した。さらに培養した平滑筋細胞においても同様に肺高血圧ラットにおいて平滑筋細胞の増殖・遊走が抑制されていることが認められた。

溶出性 ePTFE グラフトによる肺血管病変への影響を検討するために、TGF-1 溶出性 ePTFE グラフトの作製を検討した。TGF-1 と吸収性ポリマーを使用したグラフトを作成した。しかし、TGF-1 添加群と、非添加群の間には、モノクロタリン投与による肺高血圧症発症に関して有意差が得られなかった。さらに、肺高血圧を既に発症しているラットに対して TGF-1 を添加することによっても、その改善は有意差が得られなかった。

In vivo, in vitro の差が何であるのかは検討が充分に出来ていないが、いくつかのシグナル伝達の一部を TGF-1 が抑制するのかもしれないが、肺高血圧発症および増悪については、その制御だけではコントロールできないのかもしれない。

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 11 件)

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Right ventricular myocardial deformation patterns in children with congenital heart disease associated with right ventricular pressure overload. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 査読有、2015, in press, pii: jev011.

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Bronchogenic cyst compressing the pulmonary artery and the left atrium. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 査読有、2015, in press, pii: jev059.

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Aortic forward flow in aortic atresia

via ventriculo-coronary arterial connections. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 査読有、2015, in press, pii: jev077.

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Optical coherence tomography can visualize the pulmonary artery in Williams-Beuren syndrome. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 査読有、2015, in press, pii: jev109.

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Assessment of the Helical Ventricular Myocardial Band Using Standard Echocardiography. Echocardiography. 査読有、32, 2015;32(2):310-318. doi:10.1111/echo.12624.

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Fibromyxoid excrescence of the aortic valve that manifested after catheterisation and required resection. Cardiol Young. 査読有、2015;25(2):362-364.

doi:10.1017/S1047951114000092.

Hayabuchi Y, Sakata M, Kagami S. Assessment of Two-Component Ventricular Septum: Functional Differences in Systolic Deformation and Rotation Assessed by Speckle Tracking Imaging. Echocardiography. 査読有、2014;31(7):815-824. doi: 10.1111/echo.12484.

Hayabuchi Y, Sakata M, Inoue M, Mori K, Kagami S. Echocardiographic assessment of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery. J Echocardiography. 査読有、2014 ; 12(2):60-61. DOI: 10.1007/s12574-014-0207-3

Sakata M, Hayabuchi Y, Inoue M, Onishi T, Kagami S. Left atrial volume change throughout the cardiac cycle in children with congenital heart disease associated with increased pulmonary blood flow: evaluation using a novel left atrium-tracking method. Pediatr Cardiol. 査読有、2013;34(1):105-111. Doi: 10.1007/s00246-012-0395-4.

Hayabuchi Y, Sakata M, Ohnishi T, Inoue M, Kagami S. Ratio of Early Diastolic Tricuspid Inflow to Tricuspid Lateral Annulus Velocity Reflects Pulmonary Regurgitation Severity but Not Right Ventricular Diastolic Function in Children With Repaired Tetralogy of Fallot. Pediatr Cardiol. 査読有、2013;34(5):1112-1117.

doi:10.1007/s00246-012-0612-1.

Hayabuchi Y, Inoue M, Sakata M, Ohnishi T, Kagami S. Subclavian and pulmonary artery steal phenomenon in a patient

with isolated left subclavian artery and right aortic arch. J Clin Ultrasound. 査読有、2013;41(4):265-268.

doi:10.1002/jcu.21874

[学会発表](計30件)

早淵康信, 阪田美穂, 香美祥二. 光干渉断層像 (Optical Coherence Tomography: OCT) を用いた先天性心疾患肺血管病変の観察. 第118回日本小児科学会学術集会 平成27年4月17~19日、大阪国際会議場(大阪府・大阪市)

早淵康信 阪田美穂 香美祥二. 新しい指標を用いた右室機能解析 - circumferential strain (右室自由壁円周方向収縮) と肺動脈弁輪部運動速度(右室流出路機能) - 第26回日本心エコー学会学術集会 平成27年3月26~28日、北九州国際会議場(福岡県・北九州市)

阪田美穂, 早淵康信, 近藤朝美, 永井隆, 岡村和美, 杉本真弓, 伊藤弘道, 漆原真樹, 近藤秀治, 渡辺浩良, 香美祥二, 木下肇, 北市隆, 北川哲也. 急激な循環不全を呈し、慢性期に拡張型心筋症へ移行した急性壊死性好酸球性心筋炎の一例 第29回日本小児循環器学会近畿中四国地方会 平成27年3月8日 大阪市立総合医療センター(大阪府・大阪市)

早淵康信 阪田美穂 香美祥二. 正常肺組織を犠牲にすることを前提としてコイル塞栓術を施行した両側肺全区域びまん性肺動静脈瘻の1例. 第26回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会. 平成27年1月22~24日 大阪国際交流センター(大阪府・大阪市)

阪田美穂, 早淵康信, 近藤朝美, 永井隆, 岡村和美, 杉本真弓, 伊藤弘道, 漆原真樹, 近藤秀治, 渡辺浩良, 香美祥二. 拡張型心筋症へ移行した急性壊死性好酸球性心筋炎の一例. 第23回日本小児心筋疾患学会 平成26年10月11日 東京医科歯科大学(東京都・文京区)

阪田美穂 早淵康信 苛原誠 香美祥二. ボセンタンが奏効した多脾症候群 Bidirectional Glenn 術後の1例. 成人先天性心疾患(ACHD)と肺高血圧症(PAH)を考える会 in Tokushima 平成26年9月24日 ホテルクレメント徳島(徳島県・徳島市)

阪田美穂 早淵康信 香美祥二. カテーテル治療後に認められた Fibromyxoid excrescence of aortic valve の1例. 第25回徳島小児循環器談話会 平成26年9月12日 日亜メディカルホール(徳島県・徳島市)

早淵康信 阪田美穂 小野朱美 香美祥二. 光干渉断層像 (Optical Coherence Tomography: OCT) を用いた特発性肺動

脈性肺高血圧症における肺血管病変の観察 .第 50 回日本小児循環器学会総会学術集会 平成 26 年 7 月 3 - 5 日 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)
 阪田美穂 早淵康信 森一博 香美祥二 . 右室圧負荷を有する先天性心疾患症例では心室中隔の心筋伸展性が低下する - DWS を用いた心室中隔のスティフネス測定 - 第 50 回日本小児循環器学会総会学術集会 平成 26 年 7 月 3 - 5 日 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)
 早淵康信 阪田美穂 香美祥二 . シンポジウム 右室を視る-最新の画像診断-多方向からの右室機能解析の重要性 - 右室自由壁円周方向の収縮(Circumferential strain)と右室流出路の収縮(肺動脈弁輪運動速度)の解析 - 第 50 回日本小児循環器学会総会学術集会 平成 26 年 7 月 3 - 5 日 岡山コンベンションセンター(岡山県・岡山市)
 早淵 康信, 阪田 美穂, 寺田 知正, 香美祥二 . 持続する換気不全を呈した肺動脈弁欠損術後の 1 例 . 第 32 回 西日本小児循環器 HOT 研究会 平成 26 年 6 月 7 日 帝人ビル(大阪府・大阪市)
 阪田美穂, 早淵康信, 近藤朝美, 永井隆, 岡村和美, 杉本真弓, 漆原真樹, 近藤秀治, 渡辺浩良, 香美祥二 . 経皮的心肺補助が必要であった急性壊死性好酸球性心筋炎の一例 . 第 63 回徳島心エコー図研究会 . 平成 26 年 5 月 15 日 ホテルクレメント徳島(徳島県・徳島市)
 早淵康信 阪田美穂 香美祥二 . 右室自由壁の Circumferential strain は、Longitudinal strain よりも右室機能解析に有用である . 第 25 回日本心エコー図学会学術集会、平成 26 年 4 月 17-19 日 石川県立音楽堂(石川県・金沢市)
 阪田美穂 早淵康信 森一博 香美祥二 . 右室圧負荷を有する先天性心疾患症例では心室中隔の心筋伸展性が低下する - DWS を用いた心室中隔のスティフネス測定 - 第 25 回日本心エコー図学会学術集会、平成 26 年 4 月 17-19 日 石川県立音楽堂(石川県・金沢市)
 早淵康信 阪田美穂 香美祥二 . 成人先天性心疾患術後症例における右室機能解析の問題点 - ファロー四徴症心内修復術後およびラスティ術後患者の右心室 - 第 25 回日本心エコー図学会学術集会、平成 26 年 4 月 17-19 日 石川県立音楽堂(石川県・金沢市)
 早淵康信 小野朱美 阪田美穂 香美祥二 . Optical Coherence Tomography(OCT)で肺動脈を観察した特発性肺動脈性肺高血圧症 . 症例から学ぶ肺高血圧症 in Tokushima . 平成 26 年 3 月 7 日 ホテルクレメント徳島(徳島県・徳島市)
 阪田美穂 早淵康信 香美祥二 北市隆 藤本鋭貴 神原保 黒部裕嗣 北川哲也

添木武 飛梅威 松浦朋美 板東佐知子 佐田政隆 . 経皮的心肺補助装置(PCPS)装着下にカテーテルアブレーションを施行し、救命し得た心室頻拍 1 男児例 . 第 28 回日本小児循環器学会 近畿・中四国地方会 . 平成 26 年 3 月 2 日 大阪市立総合医療センター(大阪府・大阪市)
 小野朱美 早淵康信 阪田美穂 香美祥二 . 診断時に Optical Coherence Tomography(OCT)で肺動脈を観察した特発性肺動脈性肺高血圧症の 1 男児例 . 第 2 回中四国肺循環動態フォーラム . 平成 26 年 2 月 8 日 三井ガーデンホテル岡山(岡山県・岡山市)
 阪田美穂 早淵康信 香美祥二 . カテーテル治療後に出現し、摘出術を要した Fibromyxoid excrescence of aortic valve . 第 25 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会学術集会 平成 26 年 1 月 23~25 日、プエナビスタ松本(長野県・松本市)
 阪田美穂 早淵康信 香美祥二 菅野幹雄 北市隆 北川哲也 . 進行性に 3 枝ブロックを認め、ペースメーカー治療を要した新生児例 第 2 7 回 日本小児循環器学会 近畿中四国地方会(平成 25 年 3 月 3 日 大阪市立総合医療センター(大阪府・大阪市)
 ⑳ 早淵康信 阪田美穂 香美祥二 . 心室中隔は 2 層構造を示し、異なる Rotation(回転運動)を示す - 正常小児と先天性心疾患患児の検討 - 第 24 回日本心エコー図学会学術集会 平成 25 年 4 月 25 ~ 27 日 京王プラザホテル(東京都・新宿区)
 ㉑ 阪田美穂 早淵康信 香美祥二 . 肺鬱血・肺静脈拡大を反映する心エコー検査指標の検討 - 心室中隔欠損による左室前負荷増加群における検討 - 第 24 回日本心エコー図学会学術集会 平成 25 年 4 月 25 ~ 27 日 京王プラザホテル(東京都・新宿区)
 ㉒ 早淵康信 阪田美穂 香美祥二 . Fontan 術後遠隔期の肝障害、肝線維症に対するウルソデオキシコール酸の効果 . 第 1 1 6 回日本小児科学会学術集会 平成 25 年 4 月 19 ~ 21 日 広島国際会議場(広島県・広島市)
 ㉓ 阪田美穂 早淵康信 香美祥二 . 総肺静脈還流異常症に対するステント留置術の有用性と問題点 . 第 24 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会学術集会 平成 25 年 1 月 24 ~ 26 日 ひめぎんホール(愛媛県・松山市)

{ 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0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阪田 美穂 (SAKATA, Miho)
徳島大学・大学病院・特任助教
研究者番号：80532514

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：