

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293312

研究課題名(和文) 微小重力培養した骨髄間葉系幹細胞による胸部大動脈瘤術後対麻痺の再生治療

研究課題名(英文) Regenerative therapy for postoperative paraplegia after thoracic aortic surgery using bone marrow stem cell cultured in microgravity

研究代表者

末田 泰二郎(Sueda, Taijiro)

広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授

研究者番号：10162835

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：胸腹部大動脈瘤術後の脊髄虚血や脊髄梗塞で起こる対麻痺は最悪の合併症である。骨髄間葉系幹細胞を使い変性した脊髄細胞を再生させるために微小重力環境下(10マイナス3G)で骨髄間葉系幹細胞を大量培養し脊髄再生を試みた。ラット大腿骨から採取した骨髄間葉系幹細胞を通常重力下と微小重力下で細胞培養した。微小重力培養骨髄間葉系幹細胞は未分化なままで培養できた。ラット脊髄虚血モデルは下行大動脈にバルーンカテを挿入して30分間単純遮断を行い対麻痺モデルを作成した。尾静脈から1)コントロール群(生食2ml)、2)通常培養間葉系幹細胞群2ml、3)微小重力培養間葉系幹細胞群2mlを注入したところ脊髄変性が軽減した。

研究成果の概要(英文)：Paraplegia is devastating complication after thoracoabdominal aortic surgery. Bone marrow stem cell was cultivated using the microgravited (10-3G) culture device (Gravite). Bone marrow stem cell can be cultivated under undifferentiated condition by microgravitated culture device. Rat paraplegia model was made using simple balloon occlusion of descending aorta for 30min. Control group (serine), simple cultivated bone marrow stem cells and microgravitated bone marrow stem cells were injected into rat paraplegia model via tail vein. Bone marrow degeneration can be treated by injection of cultivated bone marrow stem cells.

研究分野：心臓大血管外科

キーワード：胸腹部大動脈瘤 対麻痺 脊髄再生 骨髄間葉系幹細胞 微小重力培養 神経分化誘導 神経幹細胞

1. 研究開始当初の背景

胸腹部大動脈瘤手術における脊髄麻痺(対麻痺)は最悪の合併症で一度対麻痺になると治療がない。骨髄間葉系幹細胞を用いた虚血壊死した腰膨大部の脊髄を再生できれば対麻痺を治療できると考えた。

2. 研究の目的

共同研究者が開発した微小重力細胞培養装置を用いて培養した骨髄間葉系幹細胞で虚血変性した脊髄を再生することを試みた。

3. 研究の方法

10-3Gの微小重力環境下で培養した間葉系幹細胞は未分化状態で大量に培養できる可能性がある。ラットの腸骨から採取した間葉系幹細胞を10-3Gの微小重力下環境で培養した。ラットの下行大動脈をバルーン閉塞して対麻痺を作成した。ラット尾静脈から骨髄間葉系幹細胞を10×4乗個を2mlの生食に混ぜて静脈注射して脊髄変性が治癒して対麻痺が軽快するか検討した。

4. 研究成果

ラット腸骨から採取した骨髄間葉系幹細胞を10-3Gの微小重力環境下で細胞培養が可能な微小重力左房培養装置(Gravite)で培養した。3日間の骨髄間葉系幹細胞培養を行った。ラット下行大動脈をバルーンカテで30分間単純遮断して脊髄虚血モデルを作成した。バルーン閉塞で対麻痺は全群で作成できた。微小重力培養した脊髄間葉系幹細胞10×4乗個を2mlの生食に混ぜ尾静脈から注射した治療群と生食2mlを尾静脈から注入したコントロール群で2群間の脊髄障害改善度を比較検討した。微小重力培養した脊髄間葉系幹細胞を注射した治療群は明らかに脊髄再生効果が見られ、ラット下肢の運動機能が改善した。GFP染色した脊髄間葉系細胞を尾静脈から注入したところ障害骨髄への脊髄間葉系幹細胞の取り込みが見られ脊髄再生が起きていることが確認された。ラット脊髄障害による対麻痺に対する骨髄間葉系幹細胞の治療効果が確認された。しかし、間葉系幹細胞の臨床応用は発癌性など人体における安全性が確立してないので臨床応用は行わなかった。

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33件)

1. Takahashi S, Sueda T. Prevention of spinal cord ischemia during thoracic endovascular aortic repair. (査読有) *Kyoubu Geka*, 2017 70:251-256
2. Furukawa T, Uchida N, Takahashi S, Yamane Y, Mochizuki S, Yamada K, Mochizuki T, Sueda T. *Eur J Cardiothoracic Surg* (査読有) 2017 Epub ahead of print doi : 10.1093/ejcts/ezx056
3. Takahashi S, Sueda T. Development of

the Maze procedure and the contribution of Japanese surgeons. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* (査読有) 2017 65:144-152.

4. Okahara S, Soh Z, Miyamoto S, Takahashi H, Itoh H, Takahashi S, Sueda T, Tsuji T. A novel blood viscosity estimation based on pressure-flow characteristics of an oxygenator during cardiopulmonary bypass. *Artif Organs* (査読有) 2017 41:262-266.
5. Takahashi S, Sueda T. Intraoperative factors cause postoperative atrial fibrillation? -Reply. *Cir J* (査読有) 2016 80:1053.
6. Sueda T, Takahashi S, Katayama K, Imai K. Successful treatment of an infected thoracic endovascular stent graft. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* (査読有) 2016 54:273-276.
7. Takahashi S, Katayama K, Takasaki T, Sueda T. Endovascular repair for retrograde type A aortic dissection with malperfusion. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* (査読有) 2016 126:5-8.
8. Okahara S, Soh Z, Miyamoto S, Takahashi H, Itoh H, Takahashi S, Sueda T, Tsuji T. Continuous blood viscosity monitoring system for cardiopulmonary bypass applications. *IEEE Trans Biomed Eng* (査読無) 2016 Sep {Epub ahead of print}.
9. Takahashi S, Katayama K, Watanabe M, Kodama H, Taguchi T, Kurosaki T, Imai K, Sueda T. Preoperative tissue Doppler imaging-derived atrial conduction time can predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing mitral valve regurgitation. *Cir j* (査読有) 2016 80:101-109.
10. Okahara S, Soh Z, Miyamoto S, Takahashi H, Itoh H, Takahashi S, Sueda T, Tsuji T. Blood viscosity monitoring during cardiopulmonary bypass based on pressure-flow characteristics of a Newtonian fluid. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* (査読無) 2016 8:2330-2334.
11. Takahashi S, katayama K, Imai K, Taguchi T, Sueda T. Iliac artery stenting combined open iliofemoral endarterectomy facilitated by novel ultrasonic ablation instrument for diffuse iliofemoral occlusive disease. *Ann Vas Surg* (査読有) 2016 31:13-16.
12. Tanaka H, Ogino H, Minatoya K, Matsui Y, Higami T, Okabayashi H, Saiiki Y, Aomi S, Shiiya N, Sawa Y, Okita Y, Sueda T, Akashi H, Kuniyohashi Y, Katsumata T.

- The impact of preoperative identification of the Adamkiewicz artery on descending and thoracoabdominal aortic repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* (査読有) 2016 151;122-128.
13. Kitagawa T, Yamamoto H, Sentani K, Takahashi S, Tsushima H, Senoo A, Yasui W, Sueda T Kihara H. The relationship between inflammation and neoangiogenesis of epicardial adipose tissue and coronary atherosclerosis based on computed tomography analysis. *Atherosclerosis* (査読有) 2015 243:293-299.
 14. Sueda T. History and development of surgical procedures for atrial fibrillation. *Surg Today*(査読有) 2015 45:1475-1480.
 15. Tashiro T, Takahashi S, Takasaki T, Katayama K, Taguchi T, Watanabe M, Kurosaki T, Imai K, Sueda T,. Efficacy of cardiopulmonary rehabilitation with adaptive servo-ventilation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Cir J* (査読有) 2015 79:1290-1298.
 16. Arakawa M, Miyata H, Uchida N, Motomura N, Katayama A, Tamura K, Sueda T, Takamoto S. Postoperative atrial fibrillation after thoracic aortic surgery. *Ann Thorac Surg*(査読有) 2015 99:103-108.
 17. Okahara S, Tsuji T, Ninomiya S, Takahashi H, Soh Z, Sueda T. Hydrodynamic characteristics of a membrane oxygenator :modeling of pressure-flow characteristics and their influence on apparent viscosity. *Perfusion* (査読有) 2015 20:478-483.
 18. Takahashi S, Katayama K, Tatsugawa T, Sueda T. A successful hybrid repair for vertebral arteriovenous fistula with extracranial vertebral artery aneurysm. *Ann Vasc Surg* (査読有) 2015 29:5-8.
 19. Katayama K, Uchida N, Katayama A, Takahashi S, Takasaki T, Kurosaki T, Imai K, Sueda T. Multiple factors predict the risk of spinal cord injury after the frozen elephant trunk technique for extended thoracic aortic disease. *Eur J Cardiothorac Surg* (査読有) 2015 47:616-620.
 20. Takahashi S, Uchida N, Takasaki T, Sueda T. Delayed surgery for type A aortic dissection caused by blunt trauma. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*(査読有)2015 23:206-208.
 21. Takahashi S, Uchida N, Takasaki T, Sueda T. Delayed surgery for type A aortic dissection caused by blunt trauma. *Asian Cardiovasc Thorac Surg* (査読有)2015 23:206-208.
 22. Shinagawa K, Mitsuhashi T, Okazaki T, Takeda M, Yamaguchi S, Magaki T, Okura Y, Uwatoko H, Kawahara Y, Yuge L, Kurisu K. The characteristics of human cranial bone marrow mesenchymal stemcells. *Neurosci Lett*(査読有)2014 606 : 161-166.
 23. Katayama K, Uchida N, Takasaki T, Sueda T. Prestenotic and poststenotic multiple aneurysms with adult coarctation. *J Vas Sur* (査読有) 2014 60:234.
 24. Takahashi S, Orihashi K, Imai K, Mizukami T, Takasaki T, Sueda T. Transintercostal-evoked spinal cord potential in thoracic aortic surg. *Ann Vas Surg*(査読有) 2014 28:1775-1781.
 25. Takahashi S, Isaka M, Hamaishi M, Imai K, Orihashi K, Sueda T. Trahalose protects spinal cord ischemia in rabbits. *J Vasc Surg* (査読有) 2014 60:490-496.
 26. Uchida N, Takasaki T, Takahashi S, Sueda T. Sutureless surgical techniques for arch aneurysm repair in patient with Bechet 's disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* (査読有) 2014 20;859-861.
 27. Tamura K, Uchida N, Katayama A, Sutoh M, Kuraoka M, Sueda T. The frozen elephant trunk technique for retrograde acute type A aortic dissection. *J Thorac Cardiovasc Surg* (査読有) 2014 148:561-565.
 28. Takahashi S, Orihashi K, Okada K, Imai K, Takasaki T, Uchida N, Sueda T. Transaortic stent grafting of a Kommerell diverticulum arising from a right-sided aortic arch. *Ann Vasc Surg* (査読有) 2014 28:15-19.
 29. Fujiwara M, Nakano Y, Hidaka T, Oda N, Uchimura Y, Sairaku A, Kajihara K, Tokuyama T, Motoda C, Watanabe Y, Iknaga H, Imai K, Sueda T, Kihara Y. Prediction of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting using preoperative total atrial conduction time determined on tissue Doppler imaging. *Cir J* (査読有) 2014 78:345-352.
 30. Orihashi K, Tashiro M, Kondo N, Kihara K, Yamamoto M, Wariishi S, Fukutomi T, Nishimoto H, Sueda T. Intraoperative migration of open stent gfrat detected by transesophageal echocardiography: report of two cases. *Ann Vas Dis* (査

読有) 2014 7:75-78.

31. Takahashi S, Uchida N, Sueda T. Hybrid debranching endovascular aortic repair with coronary artery bypass. Asian Cardiovasc Thorac Ann (査読有) 2014 22:990.
32. Nakagawa K, Inui K, Yuge L, Kakigi R. Inhibition of somatosensory-evoked cortical responses by a weak leading stimulus. Neuroimage (査読有) 2014 101:416-424.
33. Otsuru N, Hashizume A, Nakamura D, Endo Y, Inui K, Kakegi R, Yuge L. Sensory incongruence leading to hand disownership modulates somatosensory cortical processing. Cortex (査読有) 2014 58:1-8.

〔学会発表〕(計 5 件)

1. Endovascular aortic global leader exchange program. London Uk, 2014, March 9-15. Complete removal of aortic endograft and in-situ replacement for peri-graft infection after thoracic endovascular aortic repair. Katayama K, Takahashi S, Sueda T.
2. American Association for Thoracic Surgery, Aortic Symposium. New York USA, 2014 April 24-25. Differences of motor evoked potentials between open surgery and TEVAR for thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm. Sueda T, Katayama S, Takahashi S, Takasaki T.
3. American Association for Thoracic Surgery, Aortic Symposium. New York USA, 2014 April 24-25. Occurrence of spinal cord injury after frozen elephant trunk procedure comparison between thoracic atherosclerotic aneurysm and aortic dissection. Katayama K, Takahashi S, Takasaki T, Imai K, Sueda T.
4. 23th annual meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Hong Kong China, 2015 May 11-14. Endovascular repair for aortic arch pathology in elderly patients. Katayama K, Sueda T, Takahashi S, Takasaki T, Imai K.
5. 23th annual meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery. Hong Kong China, 2015 May 11-14. Analysis of risk factors for new postoperative stroke in patients with acute type A aortic dissection. Taguchi T, Sueda T, Takahashi S, Katayama K, Takasaki T, Imai K.

〔図書〕(計 1 件)

1. 末田泰二郎 循環器疾患の最新治療 2014-2015 不整脈の外科治療 南江堂 2014 322-325

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: Blood feeding rate-control device and extracorporeal circulation device
発明者: 末田泰二郎、黒崎達也、二宮伸治(広島国際大学)
権利者: 広島大学、広島国際大学
種類: 米国特許
番号: No.14/383.876
出願年月日: 2016年5月13日
国内外の別: 国外(米国)

取得状況(計 1 件)

名称: 送血流量制御装置および体外循環装置
発明者: 末田泰二郎、二宮伸二(広島国際大学)
権利者: 広島大学、広島国際大学
種類: 国内特許
番号: 特許第 5962894 号
取得年月日: 2016年7月8日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者 末田 泰二郎 (Sueda Taijiro)
広島大学・医歯薬保健学研究院(医)・教授

研究者番号: 10162835

(2) 研究分担者 弓削 類 (Yuge Rui)
広島大学・医歯薬保健学研究院(保)・教授

研究者番号: 20263676

(3) 連携研究者 ()

研究者番号:

(4) 研究協力者 ()