

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592635

研究課題名(和文) EGFとIPCによる小腸移植時における虚血再還流障害の抑制

研究課題名(英文) Protection of ischemia-reperfusion injury in intestinal transplantation by EGF and ischemia preconditioning(IPC)

研究代表者

浜田 吉則 (HAMADA, Yoshinori)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号：00172982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：平成23年度の実施計画では、まず最初にIschemic preconditioning (IPC)施行ラット同系異所性小腸移植モデルの作製を行うことであったが、移植モデルの作成ができない状況になったため、腸管のIschemic preconditioning(IPC)として、上腸間膜動脈の第1分枝を10分クランプしたあと30分再灌流した腸管の作成実験を施行した。また適切なEGF投与のタイミング、投与経路などについて種々の条件設定を試みたが再現可能なデータはまだ得られていない。

研究成果の概要(英文)：Creation of rat model of isogeneic intestinal transplantation with ischemic preconditioning(IPC) failed, thus we performed another experiment that clamp of first branch of the superior mesenteric artery for 10 minutes followed by reperfusion of the artery for 30 minutes as an alternative method for IPC. In this alternative experimental methods, adequate timing or administration route of EGF were examined but no reliable stable data were not obtained so far.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：虚血再灌流障害 小腸移植 EGF ischemic preconditioning

1. 研究開始当初の背景

小腸移植は最近臨床応用が進んできたが、肝移植などと比べていまだに治療成績は不良であり、その最大の理由は移植臓器の特殊性に起因する強い拒絶反応にある。最小限の腸管を移植しその移植片の腸管適応を促進させることができれば、拒絶を最小限に抑えられるうえに、より多くの栄養素を吸収できる点で臨床的に有意義であると考えられる。

我々はその観点にたち、ラット小腸移植モデルにおいて上皮成長因子(epidermal growth factor: EGF)を用いることによって、移植腸管の腸管適応、すなわち移植腸管における吸収能がいかに関与されるかを研究してきた。その結果、移植腸管においてEGFはナトリウム-グルコース共輸送体蛋白(SGLT-1)を誘導することによって、糖吸収を促進させること(Kato Y, Hamada Y, et al. J Surg Res, 1998, および Kato Y, Hamada Y, et al. Life Sciences, 2002)、ペプチド吸収の増加をもたらすこと(Nakai K, Hamada Y, et al. Life Sciences, 2004)を報告してきた。また、小腸移植直後の腸管粘膜は炎症性サイトカインや虚血再灌流障害に曝露され、虚血再灌流障害時にはiNOSが誘導され多量のNO産生が起こることがわかっている。そこで、炎症性サイトカインIL-1の存在下でNOの産生に関するEGFの効果についてラット小腸培養細胞IEC6を用いて検討した。その結果、NO産生が著明に促進され、このNO産生にNF-kBの活性化が関与していることを見出した(Kitagawa K, Hamada Y, et al. Am J Physiol-Gastr L, 2004)。

2. 研究の目的

一過性の短時間の臓器の虚血、すなわちischemic preconditioning(IPC)がその後の虚血再灌流障害を軽減し、その効果のひとつとしてNOが強関与していることが知

られている。本研究では、ラット小腸移植モデルを用いてIPCのもとで虚血再灌流障害軽減効果をNOとの関係に着目して解析する。さらに移植時にEGFを投与することによって、IPCのもとで虚血再灌流障害がどのように変化するかをNO産生に係わるシグナル伝達との関連において検討する。

3. 研究の方法

Ischemic preconditioning(IPC)による虚血再灌流障害の程度が、EGFの投与によっていかに変化するかについて、ラット同系異所性小腸移植モデルを用いて検討する。モデルを作成し、*in vivo*での変化をみるとともに、*in vitro*の系で移植腸管上皮細胞におけるiNOS誘導(IkB/NF-kB, iNOS mRNA, iNOS protein, NO)をELISA, Western & Northern blots, RT-PCRにて測定し、その誘導に必要なシグナル経路についても検討する。次年度以降はラット小腸粘膜上皮細胞における低酸素状態での細胞保護機能とiNOS誘導との関係を解析し、EGFの作用機序を解明する。

4. 研究成果

平成23年度の実施計画では、まず最初にIschemic preconditioning (IPC)施行ラット同系異所性小腸移植モデルの作成を行うことであったが、移植モデルの作成ができない状況になったため、腸管のIschemic preconditioning(IPC)として、上腸間膜動脈の第1分枝を10分クランプしたあと30分再灌流した腸管の作成実験を施行した。また、適切なEGF投与のタイミング、投与経路などについて種々の条件設定を試みたが再現可能なデータはまだ得られていない。

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 30 件)

1. Extrahepatic bile duct measurement by using transabdominal ultrasound in Japanese adults: multi-center prospective study

Itoi T, Kamisawa T, Fujii H, Inui K, Maguchi H, Hamada Y, Nakano T, Ando H, Koshinaga T, Shibagaki K, Obayashi T, Miyazawa Y.

J Gastroenterol 48: 1045-1050, 2013

査読有り

2. 小児臍ヘルニア嵌頓の1例

矢内洋次 瀧田吉則, 高田晃平, 中村有佑, 権 雅憲

日本小児外科学会雑誌

49(7):1229-1233, 2013 査読有り

3. 小児胆管径の基準値

瀧田吉則

小児外科 45(6):617-619, 2013 査読無し

4. Temporary umbilical loop colostomy for anorectal malformations

Hamada Y, Takada K, Nakamura Y, Sato M, Kwon A-Hon.

Pediatr Surg Int, 28(11):1133-1136, 2012

査読有り

5. ダブルバルーン法を用いた小腸内視鏡にてポリープ切除を施行した Peutz-Jeghers 症候群の7歳女児の1例

中竹利知, 瀧田吉則, 高田晃平, 荒木吉朗, 矢内洋次, 三木博和, 岩井愛子, 権雅憲

日本小児外科学会雑誌 48(4):

738-742, 2012 査読有り

6. 限局性腸穿孔の病態を示した新生児メッケル憩室穿孔の1例

坂口達馬, 瀧田吉則, 高田晃平, 松島英之, 権 雅憲

日本小児外科学会雑誌 48(7):1055-1059,

2012 査読有り

7. 先天性胆道拡張症と胆管非拡張型膵・胆管合流異常は区別できるのか?

小児から成人の胆管径基準値からの考察
特集: そうだったのか 先天性胆道拡張症、
膵・胆管合流異常の学べる知識

瀧田吉則, 神澤輝実, 糸井隆夫, 仲野俊成,
島田光生, 嶋田 紘

胆と膵 33 (1):33-36, 2012 査読無し

8. Henoch-Schönlein 紫斑病に合併した小腸重積症の1例

津田 匠, 瀧田吉則, 高田晃平, 権 雅憲

日本小児外科学会雑誌 47(2):237-241,

2011 査読有り

〔学会発表〕(計 40 件)

1. 会長講演 岩中 督 司会

エビデンスのもたらすもの: 臨床医学の発展と医療行政への発信

瀧田吉則

第50回日本小児外科学会

2013年5月30日、東京

2. われわれの腹腔鏡下食道裂孔ヘルニア手術 - Nissen 術後再発例を含めて

佐藤正人, 服部健吾, 高田晃平, 畠山 理, 瀧田吉則, 権 雅憲

第11回日本ヘルニア学会

2013年5月10日 仙台

3. Is open surgery experience essential for laparoscopic surgery?: Learning curve for laparoscopic pyloromyotomy

Hattori K, Sato M, Miyauchi Y, Sonoda M, Takada K, Hamada Y

IPEG's 22th Annual Congress for Endosurgery in Children

2013.6.17-22 Beijing, China

4. GGT is an useful predictor after Kasai's operation

Nakamura Y, Hamada Y, Takada K, Kwon AH

46th Pacific Association of Pediatric Surgeons

2013.4.10 Hunter Valley, Australia

5. パネルディスカッション 特別発言

小児虫垂炎での Interval appendectomy の功罪

濱田吉則

第 74 回日本臨床外科学会総会

2012 年 11 月 30 日、東京

6. 腹腔鏡下幽門筋切開術に開腹症例での経験は必須か

佐藤正人、関戸茉美、服部健吾、宮内雄也、園田真理、高田晃平、濱田吉則

第 32 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会

2012 年 11 月 2 日、静岡

7. 招待講演 司会

Treatment of infants with intestinal failure: From survive to thrive

David L. Sigalet

濱田吉則

第 49 回日本小児外科学会学術集会

2012 年 5 月 16 日、横浜

8. パネルディスカッション

小児胆道拡張症の長期フォローアップにおける再手術例の検討

濱田吉則、高田晃平、中谷和義、菱川秀彦、福井淳一、権 雅憲*

第 112 回日本外科学会定期学術集会

2012 年 4 月 13 日、千葉

9. Transumbilical stoma for anorectal malformations

Hamada Y, Takada K, Nakamura Y, Sato M, Kwon AH

19th International Paediatric Colorectal Club Meeting

2012.6.12 Rome, Italy

10. 肝移植考慮中の胆道閉鎖症術後の 1 例

鷲尾隆太、高田晃平、濱田吉則、石崎守彦、

松井康輔、海堀昌樹、権 雅憲

第 28 回近畿肝移植検討会

2011 年 12 月 3 日 大阪

11. 小児腹腔鏡下脾臓摘出術における安全性の追求

佐藤正人、服部健吾、宮内雄也、棚野晃秀、濱田吉則

第 24 回日本内視鏡外科学会総会

2011 年 12 月 8 日 大阪

12. ワークショップ 司会

各地域における小児外科のかかわり

岩中 督、濱田吉則

第 48 回日本小児外科学会学術集会

2011 年 7 月 21 日、東京

〔図書〕(計 14 件)

1. 『必携 小児外科手術』メジカルビュー社 監修 岩中 督、田口智章、編集 猪股裕紀洋、黒田達夫、奥山宏臣 p42-45

胃瘻造設術

高田晃平、佐藤正人、濱田吉則

2. 『必携 小児外科手術』メジカルビュー社 監修 岩中 督、田口智章、編集 猪股裕紀洋、黒田達夫、奥山宏臣 p48-51

人工肛門造設術・閉鎖術

濱田吉則、高田晃平、佐藤正人

3. 『必携 小児外科手術』メジカルビュー社 監修 岩中 督、田口智章、編集 猪股裕紀洋、黒田達夫、奥山宏臣 p52-53

消化管吻合法(基本)

濱田吉則、高田晃平、佐藤正人

4. 小児の静脈栄養マニュアル メジカルビュー社 編集 土岐 彰、増本幸二

各論 小児医療の臨床で静脈栄養を上手に運用する

病態時の栄養療法 神経性無食欲症に対する栄養療法 p226-235

濱田吉則

5. 鼠径ヘルニア、臍ヘルニア

濱田吉則

『今日の治療指針』

総編集 山口 徹、北原光夫、福井次矢 医学書院 p1160, 2012

6. 炎症性腸疾患

濱田吉則

『標準小児外科学』第 6 版

高松英夫、福澤正洋、上野 滋編 医学書院 pp180-184, 2012

7. 腸管ポリープ・ポリポーシス

濱田吉則

『標準小児外科学』第6版

高松英夫、福澤正洋、上野 滋編 医学書院 pp184-187, 2012

8. 虫垂炎

濱田吉則

『標準小児外科学』第6版

高松英夫、福澤正洋、上野 滋編 医学書院 pp187-190, 2012

9. CQ-11-2 膵・胆管合流異常にはどのような臨床症状があるか？

濱田吉則

日本膵・胆管合流異常研究会、日本胆道学会 編 医学図書出版

膵・胆管合流異常診療ガイドライン pp20-21, 2012

10. CQ-11-3 膵・胆管合流異常には血液検査の異常はあるか？

濱田吉則

日本膵・胆管合流異常研究会、日本胆道学会 編 医学図書出版

膵・胆管合流異常診療ガイドライン pp21-22, 2012

11. CQ-IV-2 無症状例の手術適応は？

濱田吉則

日本膵・胆管合流異常研究会、日本胆道学会 編 医学図書出版

膵・胆管合流異常診療ガイドライン pp57-58, 2012

12. ヒルシユスブルング病

濱田吉則

日経メディカル 2012年1月 No530 p77-78, 日経BP社 2012

13. 陰嚢水腫(精巣水腫)/停留精巣/精巣捻転症

濱田吉則

50 の典型例で学ぶ小児の腎泌尿器疾患

金子一成編 診断と治療社 pp282-287, 2011

14. 胆管拡張の定義 超音波による測定

濱田吉則

膵・胆管合流異常の新たな展開 概念、疫学、診断、治療の総点検

青木達哉、土田明彦編 医学図書出版、pp18-21, 2011

〔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:

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

浜田吉則 (HAMADA, Yoshinori)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号: 00172982

(2) 研究分担者

海堀昌樹 (KAIBORI, Masaki)

関西医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 30333199

(3) 連携研究者

()

研究者番号: