

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：37604

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K10772

研究課題名(和文) 下肢静脈瘤の初期進展におよぼす血管機能破綻メカニズムの解明

研究課題名(英文) Vascular dysfunction mechanism involved in early progression of varicose veins

研究代表者

鳥取部 直子 (Totoribe, Naoko)

九州保健福祉大学・薬学部・教授

研究者番号：70322576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：下肢静脈瘤血管の張力変化について検討した結果、血管径あたりの収縮力は、下肢静脈瘤血管で有意に減弱していた。血管内径6mm未満の下肢静脈瘤血管では、正常血管の収縮力と比較して有意な差は認められなかったが、高度に拡張した下肢静脈瘤血管においては有意に減弱していた。血管内径6mm未満の下肢静脈瘤血管の収縮力の間には有意な差は認められなかった。さらに、高度に拡張した下肢静脈瘤血管では、中膜平滑筋の萎縮や線維化がみられた。下肢静脈瘤血管において、血管内径の拡大により血管反応性が変化し、一定の大きさまでは収縮力が保たれていることが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下肢静脈瘤とは、下肢の静脈壁の一部が薄くなりその血管が膨らんで血液が滞ることによって起こる疾患である。血液が逆流して静脈が拡張・蛇行するとの報告があるが、未だにそのメカニズムの詳細については明確にはされていない。高齢化社会を迎えた現在、生涯にわたり快適な生活を送り続けるためには、早期予防と早期発見、適切な治療に積極的に取り組むことが重要である。国内外で実際に下肢静脈瘤の初期進展段階における血管機能の変化に着目した科学的検討はなされておらず、詳細なメカニズムの解明が求められている。食生活の変化や高齢化社会の進展などにより、下肢静脈瘤患者が年々増加する中で、本研究の社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：As a result of examining changes in contractile force due to drugs in varicose vessels, the contractile force per vessel diameter was significantly attenuated in varicose vessels. In varicose vessels grouped by vascular diameter, in less than 6 mm, the contractile force induced by each drug did not differ significantly from that of normal vessels. In highly dilated varicose vessels, the contractile force was significantly attenuated compared to the normal vessels. In addition, no significant difference was observed between the contractile forces of varicose vessels with an inner diameter of less than 6 mm. Furthermore, as a result of pathological observation of the varicose vein tissue, highly dilated varicose vessels exhibited medial smooth muscle atrophy and fibrosis. From these results, it was suggested that vascular reactivity in varicose vessels changes due to the expansion of the vascular inner diameter and the contractile force is maintained up to a certain size.

研究分野：薬理学

キーワード：下肢静脈瘤 血管収縮 伏在静脈

1. 研究開始当初の背景

下肢静脈瘤とは、下肢の静脈壁の一部が何らかの要因で薄くなり、その血管が膨らんで血液が滞ることで起こる疾患であり、下肢の表在静脈弁が、遺伝、長時間の立ち仕事や妊娠・出産によって機能不全を起こし、血液が逆流して静脈が拡張・蛇行するとの報告があるが、未だにそのメカニズムの詳細については明確にはされていない。下肢の浮腫、だるさ、疼痛やこむら返りなどの症状を呈し、重症化すると慢性皮膚炎や皮膚潰瘍を形成する。一旦発症すると自然治癒することはなく、徐々に進行する。初期の段階では気づかない人が多く、日常生活でも大きな不都合がないことから、治療をするという考えがいきわたっていないのが現状である。しかしながら、30代以上の女性の5人に1人が下肢静脈瘤の疑いがあり、加齢とともにその数は増加していく傾向が見られることから、高齢化社会を迎えた現在、生涯にわたり快適な生活を送り続けるためには、早期予防と早期発見、そして適切な治療に積極的に取り組むことが非常に重要である。国内外で実際に下肢静脈瘤の初期進展段階における血管機能の変化に着眼した詳細な科学的検討はなされておらず、下肢静脈瘤の発症および初期進展に関わる詳細なメカニズムの解明が求められている。

申請者はこれまでに、下肢静脈瘤血管の血管反応性(張力)を検討する中で、予備実験段階ではあるが、静脈瘤血管の内径の大きさにより血管反応性が変化するものの、ある一定の大きさまでは、血管機能が十分に保たれていることを見出した。これは、静脈瘤の発症および初期の進展に血管機能(血管収縮力)の低下は関与しない可能性が推察される。従って、下肢静脈瘤の初期の進展と血管機能(血管収縮力)との関連性をさらに追及し、詳細な進展段階における血管破綻のメカニズムの解明を行う必要があることから本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

下肢静脈瘤は、一旦発症すると自然治癒することなく徐々に進行し、重症化すると、ストリッピング手術やレーザー手術等の外科的手術の対症療法が主である。現在、下肢静脈瘤に対する治療薬は見当たらず、発症および進展に関する詳細な解明はなされていない。下肢静脈瘤の初期進展段階における血管破綻のメカニズムが明らかになれば、予防の段階での対処が可能となる。本研究は、下肢静脈瘤の初期進展を阻止する有効な薬物の探索に繋がる有用な基礎的知見を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

くわばら医院(宮崎市)および宮崎県立延岡病院、宮崎大学医学部附属病院心臓血管外科から、患者の同意が書面により得られた場合にのみ、ストリッピング手術により実際に抜去された下肢静脈瘤血管および心臓バイパス手術において使用しなかった部位の伏在静脈(非静脈瘤血管)の提供を受け、Krebs-Henseleit 栄養液中に保存して氷冷下に本研究室に移送、直ちに実験に供した。下肢静脈瘤血管の提供を受ける際には、十分な事前説明を行った後、本人の同意が書面により得られた場合にのみ提供を受け、実験に供した(九州保健福祉大学倫理委員会承認済み 受理番号 09-004)。

本研究では、血管内皮細胞の影響を除外するため、全て内皮除去標本として実験に供した。血管の処置に関しては、同様の方法で実験を行っている報告(Gao Y.J., Yang H., Teoh K., Lee R.M. 2003, Detrimental effects of papaverine on the human internal thoracic artery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 126, 179-185)に従って行った。

下肢静脈瘤血管のリング状標本を Krebs-Henseleit 液を満たしたマグナス管内に懸垂し、初期張力(2.0 g)を負荷した時の血管内径を測定し、直径による群分けを行った。各種薬物(KCl 60 mM、セロトニン 5-HT 10 μ M およびノルアドレナリン NA 10 μ M)による張力変化を等尺性に記録した。対照となる正常血管には、心臓バイパス手術において使用しなかった部位の大伏在静脈(非静脈瘤血管)を使用した。さらに、各種血管をホルマリンで固定した後に凍結切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色した後に、血管組織の病理的観察を行った。

4. 研究成果

下肢静脈瘤血管のリング状標本を Krebs-Henseleit 液を満たしたマグナス管内に懸垂し、初期張力(2.0 g)を負荷した時の血管内径を測定した後、直径による群分けを行った。これら各群における各種薬物(KCl 60 mM、セロトニン 5-HT 10 μ M、ノルアドレナリン NA 10 μ M およ

び アンジオテンシン II (AngII 1 μ M) による張力変化について検討した。各種薬物刺激による血管収縮力は、正常血管および下肢静脈瘤血管の間で有意な差は認められなかった。血管径あたりの収縮力は、各種薬物刺激のいずれにおいても、下肢静脈瘤血管で有意に減弱していた。血管内径 6 mm 未満の下肢静脈瘤血管において、各薬物による血管内径あたりの収縮力は、正常血管の収縮力と比較して有意な差は認められなかった。また、血管内径 6 mm 未満の下肢静脈瘤血管 (血管内径 3-4.5 mm および 4.5-6 mm) の収縮力の間にも有意な差は認められなかった。高度に拡張した下肢静脈瘤血管 (血管内径 6 mm 超) においては、各薬物刺激による収縮力は、正常血管の収縮力と比較して有意に減弱していた。さらに、血管をホルマリンで固定した後に凍結切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色した後に、血管組織の病理的観察を行った。その結果、組織像は、高度に拡張した下肢静脈瘤血管 (血管内径 6 mm 超) では、中膜平滑筋の萎縮や線維化がみられたが、正常血管と同程度の径の下肢静脈瘤血管では、異常が見られなかった。これらの結果より、下肢静脈瘤血管において、血管内径の拡大により血管反応性が変化するものの、一定の大きさまでは、収縮力が十分に保たれていることが明らかとなった。また、下肢静脈瘤の発症においては、組織学的変化に先立って平滑筋収縮力の低下が生じ、これが惹起因子となって血管膨隆が始まる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tanaka-Totoribe N, Hidaka M, Gamoh S, Yokota A, Nakamura E, Kuwabara M, Tsunozumi J, Yamamoto R	4. 巻 43
2. 論文標題 Effects of M-1, a major metabolite of sarpogrelate, on 5-HT-induced constriction of isolated human internal thoracic artery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1979-1982
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b20-00591	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 該当する

1. 著者名 Shiba T., Yokota A., Gamoh S., Tanaka-Totoribe N., Kuwabara M., Nakamura E., Hayase T, Nakamura K., Yamamoto R.	4. 巻 41
2. 論文標題 Diabetes mellitus induces hyperreactivity of 5-hydroxytryptamine (5-HT)-induced constriction in human internal thoracic artery and is associated with increase in the membrane protein level of 5-HT2A receptor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b17-01000	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鳥取部直子, 蒲生修治, 横田敦子, 中村栄作, 桑原正知, 常住淳, 山本隆一
2. 発表標題 ヒト冠動脈バイパス内胸動脈グラフトのれん縮を予防するパパペリンの至適濃度について
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥取部直子, 蒲生修治, 横田敦子, 中村栄作, 桑原正知, 常住淳, 山本隆一
2. 発表標題 冠動脈バイパス手術（CABG）における内胸動脈バイパスグラフトの血管れん縮を予防するパパペリンの至適濃度の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥取部直子, 蒲生修治, 日高宗明, 比佐博彰, 山本隆一
2. 発表標題 Naloxone, an antagonist of μ receptors, significantly inhibits extra-junctional κ_1 receptor-mediated response, but not intra-junctional κ_1 receptor-mediated response, in rat isolated perfused intestinal vasculatures
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuo Shiba, Atsuko Yokota, Shuji Gamoh, Naoko Tanaka-Totoribe, Masachika Kuwabara, Eisaku Nakamura, Takahiro Hayase, Kunihide Nakamura, Hiroaki Hisa, Ryuichi Yamamoto
2. 発表標題 In patients with diabetes mellitus (DM), but not in patients without DM, angiotensin II is a vasospasm inducer in both venous and arterial conduits under coronary artery bypass grafting
3. 学会等名 18th WORLD CONGRESS OF BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芝 達雄, 鳥取部直子, 蒲生修治, 横田敦子, 中村栄作, 桑原正知, 比佐博彰, 山本隆一
2. 発表標題 慢性動脈閉塞症治療薬 サルボグレラート (選択的5-HT ₂ 受容体拮抗薬) の主要代謝産物 M-1の血管収縮抑制効果
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鳥取部直子, 芝達雄, 蒲生修治, 横田敦子, 中村栄作, 桑原正知, 比佐博彰, 山本隆一
2. 発表標題 下肢静脈瘤の進展メカニズム -血管内径と収縮力の関係-
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

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