

令和元年6月28日現在

機関番号：84420

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19693

研究課題名(和文) シンクロトロン放射光を用いた調節人工呼吸中のマウス肺胞メカニクスのイメージング

研究課題名(英文) Imaging of mouse alveolar mechanics using synchrotron radiation

研究代表者

今井 由美子 (Imai, Yumiko)

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・プロジェクトリーダー

研究者番号：50231163

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：SPring8シンクロトロン放射光を用いて、調節人工呼吸下に正常コントロールならびに急性呼吸窮迫症候群(ARDS)モデルマウスの肺胞メカニクスを可視化し、そのイメージングデータを用いて、肺の3D再構築を行った。また一回換気量[TV]、呼気終末陽圧[PEEP]が肺胞メカニクスに及ぼす効果を検討した。その結果、ARDS肺では低レベルのPEEPは肺胞の虚脱を、また高レベルのPEEPは肺胞の過膨張を引き起こすことがわかった。高容量のTVと低レベルのPEEPによる人工呼吸は肺胞構造の破壊を誘導する一方、低容量のTVと低レベルのPEEPによる人工呼吸は肺胞の虚脱を引き起こすことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺の終末構成単位である肺胞は、ガス交換の場であると同時に、呼吸に伴う圧や容量の変化による機械的ストレスに常にさらされている。最近、人工呼吸による機械的ストレスが病態の増悪に大きく関わっていることがわかってきた。しかしこれまで、肺に加わる機械的ストレスによる肺胞メカニクスの変化には未解明の点が多く残されていた。本研究ではSPring8シンクロトロン放射光を用いて人工呼吸中のマウス肺の肺胞メカニクスをリアルタイムに可視化することに成功した。その成果は人工呼吸による機械的ストレスによる肺障害を抑える人工呼吸法の開発につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Using SPring 8 synchrotron radiation we visualized the alveolar mechanics of normal and the acute respiratory distress syndrome (ARDS) mice under controlled mechanical ventilation, and then the 3D reconstruction of the lung was performed using the imaging data. We examined the effect of tidal volume [TV] or positive end-expiratory pressure [PEEP] on the alveolar mechanics. As a result, ARDS lungs showed alveolar collapse with low levels of PEEP, and alveolar overdistension with high levels of PEEP. In addition, the combination of high TV and low PEEP induced destruction of alveolar structures, and the one of low TV and low PEEP induced alveolar collapse.

研究分野：恒常性維持器官の外科学およびその関連分野

キーワード：肺 人工呼吸

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺の終末構成単位である肺胞は、ガス交換の場であると同時に、呼吸に伴う圧や容量の変化による機械的ストレスに常にさらされている。最近、人工呼吸による機械的ストレスが病態の増悪に大きく関わっていることがわかってきた。重症型の呼吸不全、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の肺胞構造はその原因疾患や病期によって大きく異なっている。しかしこれまで、人工呼吸中のARDSの肺胞の動きをリアルタイムに可視化することはできなかったため、人工呼吸によって肺胞構造がどのように変化し、またそれらにどのような機械的ストレスが作用しているかは未解明の点が多く残されていた。

2. 研究の目的

本研究では、X線位相CT (SPring8シンクロトロン放射光)を用いて、調節人工呼吸下の生きたマウスの肺胞メカニクスを非侵襲的に(開胸などの外科手術を行わずに)可視化し、人工呼吸による機械的ストレスによる肺胞メカニクスの変化を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

SPring8シンクロトロン放射光を用いて、人工呼吸下の生きたマウス(正常)の肺胞メカニクスをリアルタイムに可視化するシステムを確立する。まずX線位相CTと人工呼吸を同期させて、人工呼吸中のマウスの肺胞の2D画像を取得し、独自の解析アルゴリズムを開発して、大量の2D画像の自動分割 (Auto-segmentation)、3D再構築を行い、さらに呼吸サイクル上の複数点での3Dデータを基に、肺胞メカニクスを可視化する。次いで、同システムをARDSモデルマウスに応用して、人工呼吸の設定(換気回数、一回換気量、最大吸気圧、呼気終末陽圧[PEEP]など)を変えた時の肺胞メカニクスの変化を明らかにする。

4. 研究成果

Spring8シンクロトロン放射光を用いて、調節人工呼吸下に正常コントロールならびに急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)モデルマウスの肺胞メカニクスを可視化し、そのイメージングデータを用いて、肺の3D再構築を行った。また一回換気量[TV]、呼気終末陽圧[PEEP]が肺胞メカニクスに及ぼす効果を検討した。その結果、ARDS肺では低レベルのPEEPは肺胞の虚脱を、また高レベルのPEEPは肺胞の過膨張を引き起こすことがわかった。高容量のTVと低レベルのPEEPによる人工呼吸は肺胞構造の破壊を誘導する一方、低容量のTVと低レベルのPEEPによる人工呼吸は肺胞の虚脱を引き起こすことがわかった。

5. 主な発表論文等 (計7件)

[雑誌論文]

Koizumi Y, Fukushima J, Kobayashi Y, Kadowaki A, Natsui M, Yamaguchi T, Imai Y, Sugiyama T, Kuba K. Genome-Scale CRISPR/Cas9 Screening Reveals Squalene Epoxidase as a Susceptibility Factor for Cytotoxicity of Malformin A1. **Chembiochem**. 2019 Feb 8 (doi: 10.1002/cbic.201800769).

Sato T, Kadowaki A, Suzuki T, Ito H, Watanabe H, Imai Y, Kuba K. Loss of Apelin Augments Angiotensin II-Induced Cardiac Dysfunction and Pathological Remodeling. **Int J Mol Sci**. 20(2). pii: E239. 2019 Jan 9 (doi:10.3390/ijms20020239)

Fujiwara S, Hoshizaki M, Ichida Y, Lex D, Kuroda E, Ishii KJ, Magi S, Okada M, Takao H, Gandou M, Imai H, Hara R, Herzog H, Yoshimura A, Okamura H, Penninger JM, Slutsky AS, Uhlig S, Kuba K, Imai Y. Pulmonary phagocyte-derived NPY controls the pathology of severe

influenza virus infection. **Nat Microbiol.** 4(2):258-268. 2018 Nov 19 (doi:

10.1038/s41564-018-0289-1.

Koizumi Y, Nagai K, Gao L, Koyota S, Yamaguchi T, Natsui M, Imai Y, Hasumi K, Sugiyama T, Kuba K. Involvement of RSK1 activation in malformin-enhanced cellular fibrinolytic activity. **Sci Rep.** 8(1):5472. 2018 Apr 3 (doi: 10.1038/s41598-018-23745-0)

Yamaguchi T, Suzuki T, Sato T, Takahashi A, Watanabe H, Kadowaki A, Natsui M, Inagaki H, Arakawa S, Nakaoka S, Koizumi Y, Seki S, Adachi S, Fukao A, Fujiwara T, Natsume T, Kimura A, Komatsu M, Shimizu S, Ito H, Suzuki Y, Penninger JM, Yamamoto T, Imai Y, Kuba K. The CCR4-NOT deadenylase complex controls Atg7-dependent cell death and heart function. **Sci Signal.** 11(516). pii: ean3638. 2018 Feb 6 (doi: 10.1126/scisignal.aan3638)

Rodríguez-Gil A, Ritter O, Saul VV, Wilhelm J, Yang CY, Grosschedl R, Imai Y, Kuba K, Kracht M, Schmitz ML. The CCR4-NOT complex contributes to repression of Major Histocompatibility Complex class II transcription. **Sci Rep.** 7(1):3547. 2017 Jun 14 (doi: 10.1038/s41598-017-03708-7)

Sato T, Sato C, Kadowaki A, Watanabe H, Ho L, Ishida J, Yamaguchi T, Kimura A, Fukamizu A, Penninger JM, Reversade B, Ito H, Imai Y, Kuba K. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. **Cardiovasc Res.** 113(7):760-769. 2017 Jun 1 (doi: 10.1093/cvr/cvx061)

〔学会発表〕(計 16 件)

市田悠、椎森仁美、今井由美子、インフルエンザウイルス感染に伴う宿主ゲノム 3D 構造の変化、第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019 年 3 月 15 日

今井由美子、ウイルス感染に対する宿主染色体 3D 変化のダイナミクス、第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019 年 3 月 14 日

椎森仁美、市田悠、今井由美子、インフルエンザウイルス感染における mRNA 翻訳制御機構の解析、第 92 回日本薬理学会年会、大阪、2019 年 3 月 14 日

今井由美子、Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection、The 3rd Annual Chiba University-UCSD Symposium on Mucosal Immunology, Allergy and Vaccines: Impact on Mucosal Diseases and Global Health、アメリカ (サンディエゴ)、2019 年 2 月 13 日

今井由美子、宿主核内システムから見たウイルス感染症の重症化機構、第 21 回次世代アジュバント研究会、大阪、2019 年 1 月 22 日

市田悠、椎森仁美、今井由美子、インフルエンザウイルス感染による宿主ゲノム 3D 構造の変化、医薬基盤・健康・栄養研究所 平成 30 年度研究発表会、大阪、2018 年 12 月 14 日

今井由美子、貪食細胞由来の神経ペプチドによるインフルエンザ重症化機構、第 28 回日本循環薬理学会、東京、2018 年 12 月 7 日

今井由美子、ウイルス感染に対する宿主核内システムの応答機構、第 46 回日本臨床免疫学会総会、長野、2018 年 11 月 8 日

今井由美子、神経ペプチドによるインフルエンザ重症化の制御機構、心血管膜輸送研究会
2018、愛知、2018年11月2日

今井由美子、ウイルス感染に対する宿主エピゲノム応答、千葉大学未来医療教育研究機構
セミナー、千葉、2018年8月24日

Yumiko Imai, Yu Ichida, Pulmonary phagocyte-derived NPY and Y1 receptor axis controls the
pathology of severe influenza virus infection, 第18回 国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018)、
京都、2018年7月4日

Yu Ichida, Yumiko Imai, Influenza virus infection affects host epigenome structure associated with
histone methylation, 第18回 国際薬理学・臨床薬理学会議(WCP2018)、京都、2018年7月
3日

今井由美子、Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection, JMCB
Symposium 2018: Looking into Complex Diseases、中国(上海)、2018年6月9日

今井由美子、Dynamic changes in host nuclear system to influenza virus infection, IPR Seminar
BioNetworks in Health and Diseases、大阪、2018年4月19日

星崎みどり、藤原誠樹、市田悠、丹下喜恵、黒田悦史、石井健、久場敬司、今井由美子、
貧食細胞由来の NPY とその Y1 受容体の重症インフルエンザの病態における役割
(Phagocytes-derives NPY and Y1 receptor axis controls the pathology of severe influenza virus
infection)、第11回次世代アジュバント研究会、大阪、2018年1月23日

今井由美子、A lysine methyltransferase suppresses influenza virus replication through regulation
of functional chromatin domain formation, Cutting Edge Developments in RNA Biology for the
Control of Gene Expression、沖縄、2017年11月16日

〔図書〕(計2件)

総説： Kuba K., Sato T., Imai Y., Yamaguchi T. Apelin and Elabela/Toddler; double ligands for
APJ/Apelin receptor in heart development, physiology, and pathology. *Peptides*;pii:
S0196-9781(18)30085-8. Apr 2018

教科書：今井由美子「新しい薬理学」(共著)(2018年、西村書店)

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

名称：微生物由来カルボキシペプチダーゼの高血圧改善、心不全改善、急性呼吸窮迫症候群改
善作用

発明者：今井由美子他

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2018-165890

出願年：2018年

国内外の別：国内

名称：神経ペプチド NPY とその受容体の抗インフルエンザ作用

発明者：今井由美子他

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2018-211311

出願年：2018 年

国内外の別： 国内

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8 桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。