

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08192

研究課題名（和文）肺静脈閉塞症類似実験的肺高血圧における肺静脈・肺細静脈の病態解析

研究課題名（英文）The analysis of pulmonary vein and venule in the experimental veno-occlusive pulmonary hypertension.

研究代表者

丸山 淳子（Maruyama, Junko）

鈴鹿医療科学大学・医用工学部・教授

研究者番号：50263017

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：呼吸器疾患関連肺高血圧症（PH）の病態解析を目的とし、肺線維症関連PH動物モデル作成をラットを使用して様々な方法で試みた結果、ブレオマイシン気管内投与により作成した。肺線維化病変、肺高血圧重症度、右室負荷の程度を評価したが、線維化重症度とPH重症度との関連、血管病変の主座となるコンパートメントを確認するにはさらに多くの検体で引き続き検討を要すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、新しい血管拡張薬が次々に認可され肺動脈をターゲットとした肺動脈性肺高血圧症（PAH）の生存率は改善する傾向にあるが、依然として呼吸器疾患関連PHでは治療に抵抗性で予後が悪い症例が報告されている。今回の研究で作成したブレオマイシンによる肺線維症関連PH動物モデルを用いて呼吸器疾患と血管病変の解析により病態解析を進展させれば治療抵抗性症例の治療改善につながる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We validated an animal model of pulmonary fibrosis-related PH using intratracheal administration of bleomycin for the pathological analysis in respiratory disease-associated PH. The severity of pulmonary fibrosis, pulmonary vascular lesion, pulmonary arterial pressure and right ventricular hypertrophy were evaluated. The limitation of our work is that we did not confirm the main compartments of pulmonary vascular lesions, and the relationship between fibrosis and PH severity. Farther experiments are necessary by use of more specimen.

研究分野：生理学

キーワード：肺高血圧症 線維化病変 肺血管

1. 研究開始当初の背景

肺高血圧症 (PH) の臨床分類のうち第 3 群に分類される呼吸器疾患に伴う PH では、肺動脈以外にも多彩な病変部位を呈することが報告されている。近年、新しい血管拡張薬が次々に認可され多剤併用療法などにより重症 PAH の生存率が改善されてきたが、多くは肺動脈をターゲットにしており、依然として第 3 群 PH では治療に抵抗性で予後が悪い症例が認められている。

2. 研究の目的

PH の原因疾患は多岐にわたり、患者数も増加傾向にあるが、病変が進行しないと自覚症候が出にくく、診断時にすでに末期であることが多い。このような疾患群ではヒトで得られた知見により病態解明をすることには制約が大きいため、系統的な研究には動物モデルによる解析が重要である。今回の目的は、肺静脈病変を含む多彩な血管病変をきたすとされている肺線維症による PH を動物モデルを使用して作成し、肺動静脈の炎症性・線維性血管病変、血管機能の経時的変化を評価することにより第 3 群 PH の病態を解析することであった。

3. 研究の方法

今回私たちは、生理的解析が比較的容易であるラットを用いて プレオマイシン (BL) 投与により肺線維症誘発性 PH モデルの作成を試みた。肺線維症ラットに関する先行研究をもとにラット系統、週令数、プレオマイシン投与濃度、投与方法を決定した。BL 投与 3 ~ 4 週間後に再びペントバルビタール腹腔内投与により麻酔し自発呼吸下で閉胸右心カテ - テルによる循環動態の評価を行った。左心室に挿入したカテーテルより逆行性にバリウムゼラチンを注入し、肺静脈、肺細静脈同定を試みた。その後心肺採取を行い Fulton index を用いた摘出心の右室肥大の評価、摘出肺の Masson trichrome (MT) 染色および Elastica van Gieson (EVG) 染色による組織変化の評価により、PH 重症度と血管病変の主座、病変の検討を試みた。また、別の検体で摘出肺血管の血管反応性の検討を試みた。

4. 研究成果

(1) 病態モデル作成

ペントバルビタール腹腔内投与により麻酔し、以下の投与方法でプレオマイシン (BL) の投与を行った。コントロール群は同量の生理食塩水 (SAL) 投与にて作成した。

浸透圧ポンプ背側両肩甲骨間皮下埋め込みによる投与 (8 週令 SD オス、BL 4U/kg/日投与群、8U/kg/日投与群、12U/kg/日投与群、BL 12U/kg/週)

頸部正中切開、喉頭直下から気管へのサーフロ針の直接穿刺による単回投与 (8 週令 SD オス、4U/kg 投与群、8U/kg 投与群)

マウス用経口ゾンデを用いた喉頭展開による気管内単回投与 (8 週令 SD オス、4U/kg 投与群、8U/kg 投与群)

ラット気管内投与用スプレーゾンデを用いた喉頭展開による気管内単回投与 (8 週令 SD オス、4U/kg 投与群、8U/kg 投与群)

ラット気管内投与用スプレーゾンデを用いた喉頭展開による気管内隔日 3 回投与 (8 週令 SD オス、4U/kg × 3 回 投与群、8U/kg × 3 回 投与群)

ラット気管内投与用スプレーゾンデを用いた喉頭展開による気管内単回投与 (6 週令 SD オス、7.5U/kg 投与群)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Kawai Masako, Zhang Erquan, Kabwe Jane Chanda, Okada Amphone, Maruyama Junko, Sawada Hirofumi, Maruyama Kazuo	4. 巻 22
2. 論文標題 Lung damage created by high tidal volume ventilation in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-022-01867-6	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 -

1. 著者名 Kabwe JC, Sawada H, Mitani Y, Oshita H, Tsuboya N, Zhang E, Maruyama J, Miyasaka Y, Ko H, Oya K, Ito H, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Okamoto R, Dohi K, Nishimura Y, Mashimo T, Hirayama M, Maruyama K.	4. 巻 ;23
2. 論文標題 CRISPR-mediated Bmpr2 point mutation exacerbates late pulmonary vasculopathy and reduces survival in rats with experimental pulmonary hypertension	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Respir Res.	6. 最初と最後の頁 1-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12931-022-02005-w.	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 -

1. 著者名 Ito T, Zhang E, Omori A, Kabwe J, Kawai M, Maruyama J, Okada A, Yokochi A, Sawada H, Mitani Y, Maruyama K	4. 巻 21
2. 論文標題 Model difference in the effect of cilostazol on the development of experimental pulmonary hypertension in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Pulmonary Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12890-021-01710-4	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 -

1. 著者名 Kato T, Mitani Y, Masuya M, Maruyama J, Sawada H, Ohashi H, Ikeyama Y, Otsuki S, Yodoya N, Shinohara T, Miyata E, Zhang E, Katayama N, Shimpo H, Maruyama K, Komada Y, Hirayama M.	4. 巻 10
2. 論文標題 A non-selective endothelin receptor antagonist bosentan modulates kinetics of bone marrow-derived cells in ameliorating pulmonary hypertension in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pulm Circ.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2045894020919355.	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 -

1. 著者名 Morimoto M, Sawada H, Yodoya N, Ohashi H, Toriyabe K, Hanaki R, Sugiura K, Toyoda H, Matsushita K, Koike Y, Otake K, Inoue M, Uchida K, Imai H, Mitani Y, Maruyama K, Komada Y, Ikeda T, Hirayama M.	4. 巻 8
2. 論文標題 Refractory Ileal Perforations in a Cytomegalovirus-Infected Premature Neonate Resolved After Ganciclovir Therapy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Pediatr.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2020.00352.	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 -

1. 著者名 Morikawa M, Mitani Y, Holmborn K, Kato T, Koinuma D, Maruyama J, Vasilaki E, Sawada H, Kobayashi M, Ozawa T, Morishita i, Bessho Y, Maeda S, Ledin J, Aburatani H, Kageyama R, Maruyama K, Heldin C-H, Miyazono K	4. 巻 12
2. 論文標題 The ALK-1/SMAD/ATOH8 axis attenuates hypoxic responses and protects against the development of pulmonary arterial hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aay4430	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 -

1. 著者名 Ohya K, Sawada H, Mitani Y, Tsuboya N, Takeoka M, Yodoya N, Ohashi H, Ito H, Okamoto R, Dohi K, Mashimo T, Maruyama K, Hirayama M	4. 巻 148
2. 論文標題 Abstract 17226: Role of BMPR2 Mutation in the Development of RV Failure in Rat Experimental Pulmonary Hypertension	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Circulation	6. 最初と最後の頁 A17226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/circ.148.suppl_1.17226	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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 KabweJC, Sawada H, Mitani Y, Oshita H, Zhang E, Maruyama J, Hirayama M, Maruyama K
2. 発表標題 Role of BMPR2 mutation in monocrotaline-induced pulmonary hypertension: analysis using rats with a Crispr/Cas9-induced truncating BMPR2 mutation.
3. 学会等名 Japanesen Circulation Society.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山淳子、張尔泉、横地歩、丸山一男
2. 発表標題 血管閉塞性病変を有する重症肺高血圧動物モデルにおける肺血管機能変化
3. 学会等名 日本麻酔科学会 第66回学術集会 第7回東アジア麻酔科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohya K, Sawada H, Mitani Y, Tsuboya N, Takeoka M, Yodoya N, Ohashi H, Ito H, Okamoto R, Dohi K, Mashimo T, Maruyama K, Hirayama M
2. 発表標題 Role of BMP2 Mutation in the Development of RV Failure in Rat Experimental Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 American Heart Association
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Maruyama K, Maruyama J, Sawada H	4. 発行年 2019年
2. 出版社 IntechOpen	5. 総ページ数 -
3. 書名 Endogenous and inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary hypertension.	

〔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
研究分担者	丸山 一男 (Maruyama Kazuo) (20181828)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授 (34104)	

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