

令和 3 年 7 月 17 日現在

機関番号：82666

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18251

研究課題名(和文)肺炎における肥満パラドックスの微小循環生理学による病態解明への挑戦

研究課題名(英文) Challenge to elucidate the pathogenesis of obesity paradox in pneumonia by microcirculatory physiology

研究代表者

満田 真吾 (Mitsuda, Shingo)

独立行政法人国立病院機構災害医療センター(臨床研究部)・臨床研究部・麻酔科医師

研究者番号：80636431

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：平成31年度前半で肥満マウスモデルを作成し、各群に生後8週から体重差が認められ始め高度肥満群、中等度肥満群、コントロール群を作成できた。また後半には、マウス気管内挿管を行い、LPSを気管チューブを介し噴霧により肺炎モデルの作成し、体重減少、炎症反応の上昇が観察され、気管内LPS噴霧によるマウス肺炎モデルを作成できる感触を得た。最終年度に肥満マウスに対して肺炎モデルを作成し、データを収集する予定であったが、COVID-19の感染拡大により、実験施設への移動の制限、臨床業務の増加に伴い実験を行うことが難しく、研究実績としては上記にとどまった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺炎は高齢者の死亡原因として常に上位に位置づけられ肺炎による死亡を減少させることは社会的なテーマとなっている。近年の研究によると、「BMI増加に伴い死亡率が低下する」といういわゆる「肥満パラドックス」が肺炎病態でも見られるという分析結果がある。本研究で肥満マウスとコントロール(非肥満)マウスの肺炎病態下における微小循環レベルでの事象を「生体顕微鏡画像技術」を用いてin vivoで観察し、変化に富む生体肺血管内皮細胞の機能及び肺の組織学的変化の差を明らかにし、肺炎における肥満パラドックスの病態生理学的機序を解明したいと考えた。

研究成果の概要(英文)：We created an obese mouse model, and weight differences were observed from 8 weeks of age in each group, and we were able to create a highly obese group, a moderately obese group, and a control group. We intubated mice and created a pneumonia model by spraying LPS through a tracheal tube, and observed a decrease in body weight and an increase in inflammatory response. We had planned to create a pneumonia model in obese mice and collect data in the final year of the project, but due to the spread of COVID-19 infection, it was difficult to conduct experiments due to restrictions on travel to experimental facilities and an increase in clinical work, and our research achievements were limited to the above.

研究分野：麻酔科学

キーワード：肥満パラドックス 肺炎 微小循環

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺炎は最もありふれた感染症であるが、肺炎による死亡は常に死亡原因の上位に位置し、近年増加の一途を辿っている。肺炎による死亡を減少させることは国民の健康増進のみならず、医療費の削減という観点からも急務であると言える。

一方、肥満は糖尿病や脂質代謝異常症・高血圧・心筋疾患などの生活習慣病等、多くの疾患の原因となり、肥満そのものが疾患の危険因子と認識されている。その事実とは逆に肥満患者は様々な重症病態での生存率が高いという肥満パラドックスが存在する。肥満パラドックスを初めて話題にしたのは1999年の透析患者の生存率に関してであったが、心不全、糖尿病、重症患者死亡率や好中球機能不全など、様々な病態での臨床データが報告されている。肺炎病態に関しても肥満パラドックスに関するメタアナリシスが報告されており(BMC Med. 2014)、中等度肥満患者群で肺炎による死亡率が最も低くなるという報告がなされている。しかし依然としてその病態生理学的機序は不明である。

また前述の様々な重症病態に共通して重要な役割を果たすと考えられているのが血管内皮細胞上に存在するグリコカリックス層である。

近年、電子顕微鏡技術の進化に伴い、内皮細胞血管側表面にグリコカリックス層が存在していることが明白となった。proteoglycan、GlycoproteinなどのCore Proteinなどを基本骨格とするグリコカリックス層は、AT-、GAG-chainやHyaluronic acidなどが複雑に絡み合いながら流動的に存在している。さらに重要なことは、それが血管透過性に重要な役割を担っていることである。そして、グリコカリックス層の障害や崩壊が発生すると、シンデカン-1、ヘパラン硫酸、N-GAGなどのグリコカリックス層の断片が血中に放出されることも報告されている。しかしグリコカリックス層と血管内皮細胞機能や白血球の粘着能に対する相互作用は、未だ不明なところも多い。

2. 研究の目的

本研究で肥満マウスとコントロール(非肥満)マウスの肺炎病態下における微小循環レベルでの事象を「生体顕微鏡画像技術」を用いてin vivoで観察し、変化に富む生体肺血管内皮細胞の機能及び肺の組織学的変化の差を明らかにし、肺炎における肥満パラドックスの病態生理学的機序を解明する。

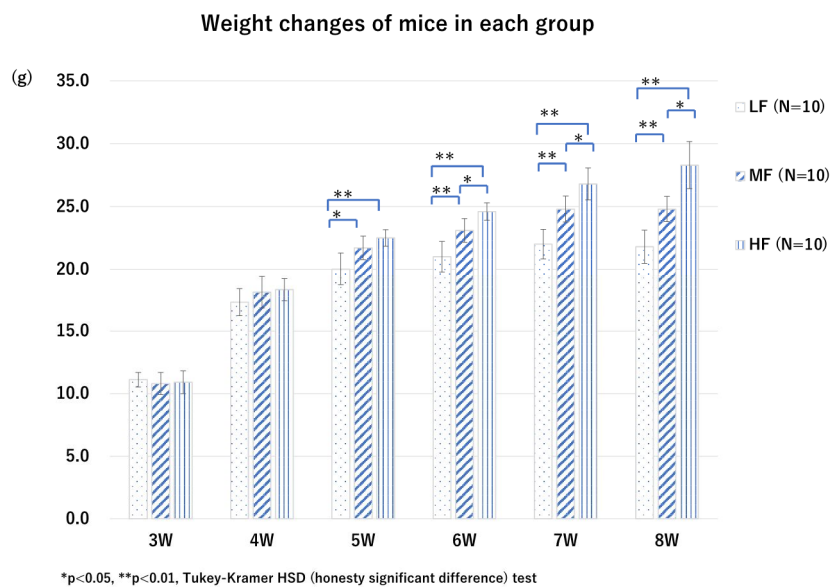
3. 研究の方法

本研究は、コントロールマウス群、中等度肥満群、高度肥満群を作成するにあたり市販のコントロール食、中等度脂肪食、高度脂肪食(RESEARCH DIET社)を与える。作成した各群に対して肺観察窓を作成した後に肺炎病態モデルを作成し観察を行う。肺炎の

実験系としては気管チューブからのLP投与モデルを導入し、本研究に適合するように条件を整える。その上で、3群の「体重減少」「炎症反応」「血管透過性」「グリコカリックスの厚みの測定」「グリコカリックスの断片の定量」「白血球粘着能の評価」を測定し、肥満マウスとコントロールマウスの肺炎病態下において、生体肺血管内皮細胞の機能及び肺の組織学的変化の差がどのように現れるかを観察する。

4. 研究成果

各群に生後8週から体重差が認められ始め高度肥満群、中等度肥満群、コントロール群を作成できた。



また後半には当初の鼻腔内へのLPS噴霧による肺炎モデルの計画を変更し、マウス気管内挿管を行い、LPSを気管チューブを介し噴霧する方法で肺炎モデルの作成を試みた。これに関してはマウスの体重減少、炎症反応の上昇が観察され、気管内LPS噴

霧によるマウス肺炎モデルを作成できる感触を得た。最終年度に肥満マウスに対して肺炎モデルを作成し、データを収集する予定であったが、COVID-19の感染拡大により、実験施設への移動の制限、臨床業務の増加に伴い実験を行うことが難しく、研究実績としては肥満マウスモデルの作成及び気管内 LPS 噴霧によるマウス肺炎モデルの作成にとどまった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	鷗澤 康二 (Uzawa Kohji)		
研究協力者	牛山 明 (Ushiyama Akira)		

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