

平成22年 4月 30日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790984
 研究課題名 (和文) 肺切除術前の常圧低酸素トレーニングの有用性の検証
 研究課題名 (英文) Study for utility of normal pressure hypoxic training before extensive pulmonary resection.

研究代表者
 松本 真介 (Matsumoto Shinsuke)
 岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
 研究者番号：40397352

研究成果の概要 (和文)：

ラットを使用して大量肺切除モデルを作製し、術後の呼吸・循環動態への影響の評価を行った。その結果をもとに術前常圧低酸素トレーニングモデルの作製に取りかかったが、完成に至っていない。一方で術後に薬物 (G-CSF) を投与して呼吸・循環動態の評価を行った。G-CSF の投与により肺高血圧・右室肥大が軽減し、術後の右心不全を抑制する効果が示された。今後、術前トレーニングの検討を行い、更なる効果の評価する予定である。

研究成果の概要 (英文)：

We evaluated the influence of respiration/ circulation following extensive pulmonary resection in rats. We started manufacture of normal pressure hypoxic training model, however, it is not completed. On the other hand, we evaluated the influence of respiration / circulation after pulmonary resection by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). G-CSF administration suppressed pulmonary hypertension / right ventricular hypertrophy, thus preventing right heart failure after resection. We will train rats before pulmonary resection, and evaluate a further effect.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：外科、肺切除術、トレーニング

1. 研究開始当初の背景

我が国における肺癌の死亡数は年間5万人を超えている。局所進行肺癌の症例も多く、現場の呼吸器外科医は残存呼吸機能の問題などから十分な surgical margin を取れないジレンマをしばしば経験している。また術後の合併症、呼吸機能の低下によるQOL(quality of life)の低下が問題となってくる。よって大量肺切除を行うために術後の心肺機能を高めることが必要になってくる。

低酸素トレーニングは近年マラソンをはじめとした陸上長距離選手や水泳選手の高地トレーニングとして注目されている。その科学的研究も盛んに行われ、低酸素環境への曝露によりヘモグロビン・赤血球の増加、毛細血管密度の増加、ミオグロビンの増加などにより酸素摂取機能が大きく向上することが報告されている。さらに血液中の酸素分圧の低下に伴い血管内皮増殖細胞(Vascular Endothelial Growth Factor:VEGF)が増殖することにより血管新生を促すことも明らかにされている。さらに低酸素トレーニングにより一酸化窒素(NO)の放出の感受性が変化し、低酸素性血管収縮が抑制されると推察されている。

このように低酸素トレーニングは運動時の肺拡散能の改善に対してより多くの肺血流量確保の面で有効な手段と考えられてきている。低酸素トレーニングを行うことで肺切除後の肺血管床減少に伴う肺高血圧の抑制、呼吸機能の改善が得られる可能性があると思われる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、術前の定圧低酸素トレーニングが肺切除後に残存する心肺機能改善に有効であることを証明することである。まずラットの大量肺切除モデルを作製し、術後

の呼吸および循環動態への影響を評価することが必要である。さらに術前に常圧低酸素トレーニングおよび、薬物投与を行うことによって、術後の心肺機能改善に寄与するか否かについて検証を行う。

3. 研究の方法

(1) 大量肺切除モデルの作製と呼吸循環動態の評価

Sprague-Dawley 系雄性ラット(250-300g)を用いて、全身麻酔下の人工呼吸器管理下に右開胸を行い、右肺3葉切除(重量として53%切除)を行う。同時に開胸のみを行う群を作製する。

術後3週間で犠死させ以下の項目について評価を行い、大量肺切除に伴う呼吸および循環に対する影響を評価する。

- ①生存率
- ②代償性肺成長の指標として残存肺容積
- ③残存肺の気腫性変化の指標として平均肺胞間距離
- ④肺高血圧や右室肥大の指標として右室/左室+中隔の重量比
- ⑤肺内肺動脈の中膜の肥厚
- ⑥右室心筋のDNAダメージの指標としてPCNA labeling index

(2) 大量肺切除モデルを使用し、常圧低酸素トレーニングの効果の評価

具体的には、窒素ガスと空気を混合させた15.9%の低酸素トレーニング装置を設置し、常圧低酸素トレーニングを4週間行う。トレーニング時間は30分から開始し、1週ごと120分まで増加させる。その後上記(1)と同様の大量肺切除を行い、3週間後に犠死させ同項目に関しての評価を行う。

(3) 大量肺切除モデルを使用し、薬物投与の効果の評価

具体的には、(1)で作製した大量肺切除モデ

ルを使用し、G-CSF (10 μ g/kg/day, 100 μ g/kg/day) を術後から連日 19 日間皮下投与を行う。3 週間後に犠死させ同項目に関する評価を行う。

4. 研究成果

(1) 大量肺切除モデルの作製と呼吸循環動態の評価

①生存率

開胸群 (以下 S 群), 右肺 3 葉切除群 (以下 L 群) とともに全例生存し, 有意差無しであった。

②代償性肺成長の指標として残存肺容積

S 群 (2.8 \pm 0.3ml) と比して L 群 (5.6 \pm 1.0ml) は有意に増加した。大量肺切除により残存肺は代償性に増大した。

③残存肺の気腫性変化の指標として平均肺胞間距離

S 群 (113 \pm 22 μ m) と比して L 群 (156 \pm 31 μ m) は有意に増加した。大量肺切除により残存肺は気腫性変化を示した。

④肺高血圧や右室肥大の指標として右室/左室+中隔の重量比

S 群 (0.27 \pm 0.02) と比して L 群 (0.47 \pm 0.05) は有意に増加した。大量肺切除により肺高血圧・右室肥大を認めた。

⑤肺内肺動脈の中膜の肥厚比 ((中膜厚 x2)/短径 x100%)

S 群 (13.6 \pm 4.9%) と比して L 群 (22.9 \pm 9.6%) は有意に増加した。大量肺切除により肺内肺動脈の中膜は肥厚した。

⑥右室心筋の DNA ダメージの指標として PCNA labeling index

S 群 (1.07 \pm 0.49%) と比して L 群 (13.77 \pm 5.87%) は有意に増加した。大量肺切除により右室心筋の DNA ダメージは増加した。

(2) 大量肺切除モデルを使用し, 常圧低酸素トレーニングの効果

完成には至っていない。

(3) 大量肺切除モデルを使用し, 薬物投与の効果

以下 LG10 群 (G-CSF を 10 μ g/kg/day 投与群),

LG100 群 (100 μ g/kg/day 投与群) とする。

①生存率

S 群, L 群, LG10 群, LG100 群とも全例生存し, 有意差無しであった。

②代償性肺成長の指標として残存肺容積

LG10 群 (5.8 \pm 0.4ml), LG100 群 (5.5 \pm 0.4ml) であり, G-CSF は残存肺成長には影響を与えなかった。

③残存肺の気腫性変化の指標として平均肺胞間距離

LG10 群 (151 \pm 36 μ m), LG100 群 (151 \pm 30 μ m) であり, G-CSF は肺切除による気腫性変化に対して影響を与えなかった。

④肺高血圧や右室肥大の指標として右室/左室+中隔の重量比

LG10 群 (0.35 \pm 0.02), LG100 群 (0.38 \pm 0.05) であり, 大量肺切除により生じた肺高血圧・右室肥大を G-CSF は有意に低下させた。

⑤肺内肺動脈の中膜の肥厚比 ((中膜厚 x2)/短径 x100%)

LG10 群 (17.6 \pm 9.5%), LG100 群 (18.0 \pm 11.2%) であり, 大量肺切除により肥厚した肺内肺動脈の中膜は G-CSF の投与により低下した。

⑥右室心筋の DNA ダメージの指標として PCNA labeling index

LG10 群 (4.04 \pm 2.14%), LG100 群 (3.18 \pm 1.66%) であり, 大量肺切除により増加した右室心筋の DNA ダメージは G-CSF の投与により有意に軽減した。

大量肺切除により生じた右室肥大を G-CSF の術後投与により有意に軽減させた機序として, 1) 肺内肺動脈の中膜肥厚が低下することにより, 末梢肺血管床のコンプライアンスが増加し, 右室の後負荷が減少することで右室の仕事量は減少し, 右室肥大が軽減した可能性および, 2) 右室心筋細胞に対する直接の保護作用により右室機能の改善や心リモデリングの改善により右室肥大が改善した可能性が示唆された。

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1件）

- ① Shinsuke Matsumoto, Hisashi Iwata, Koyo Shirahashi, Masanao Saio, Yukio Umeda, Tsutomu Marui, Narihiro Ishida, Masaki Kimura, Takuya Sugimoto, Hideaki Manabe, Hirofumi Takemura
Suppression of right ventricular hypertrophy after extensive pulmonary resection in rats by granulocyte colony-stimulating factor, Journal of Surgical Research, 査読有, in press

〔学会発表〕（計1件）

- ① Shinsuke Matsumoto, Hisashi Iwata, Koyo Shirahashi, Tsutomu Marui, Yoshimasa Mizuno, Hirofumi Takemura
Suppression of right ventricular hypertrophy after extensive pulmonary resection in rats by granulocyte colony-stimulating factor, CHEST 2009: American College of Chest Physicians Annual Meeting, 2009年11月4日, San Diego

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 真介 (Matsumoto Shinsuke)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：40397352