

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 20 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591993

研究課題名（和文）血管リモデリング形成における内因性プロスタノイドの役割解明

研究課題名（英文）Role of endogenous prostanoids in vascular remodeling

研究代表者

高畑 治（TAKAHATA OSAMU）

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60179546

研究成果の概要（和文）：頸動脈結紮 2 週の時点で、野生型ならびにプロスタグランジン E₂ の受容体の一つである EP4 受容体欠損マウスでは血管中膜層の肥厚と新生内膜形成が観察された。頸動脈結紮 4 週では、野生型マウスにおいて、中膜層の肥厚と新生内膜の形成程度が結紮 2 週の時点に比べて増加し、新生内膜の中膜層に対する面積比も増加した。EP4 受容体欠損マウスではこれら変化の程度が軽減することがみられ、炎症性血管病変形成において内因性 EP4 受容体が重要な役割を担う事が推察された。

研究成果の概要（英文）：The intimal areas and medial areas two weeks after ligation of left common carotid arteries increased in both wild-type (WT) and EP4 receptor knockout (EP4^{-/-}) mice. The intimal area four weeks after ligation was significantly increased in the ligated WT arteries compared with EP4^{-/-} arteries. I/M ratio and stenotic ration four weeks after blood flow cessation were also significantly increased in the ligated WT arteries compared with EP4^{-/-} arteries. These results indicate that endogenous PGE₂ plays an important role in intimal hyperplasia caused by blood-flow cessation via EP4 receptor.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：内因性プロスタノイド、血管リモデリング

1. 研究開始当初の背景

心血管障害の発生と進展において、血管内皮障害を引き金とする炎症性細胞の血管内皮への接着を起点とし、血管平滑筋細胞の形質の変化により平滑筋細胞が遊走、増殖能を獲得し、血管中膜層から内膜層への移動・増殖が起こり、結果として新生内膜形成から血管内腔の狭小化につながる病態が重要な要

素とされている。この血管リモデリングは、動脈硬化や経皮経管的冠動脈形成術後の再狭窄といった炎症性血管病変の主たる病態として重要とされている。血小板や単球・マクロファージ、好中球などの炎症性細胞の血管内皮への接着、内皮下への浸潤が、血管リモデリング発生初期において重要な役割を担っていると考えられる。これら炎症性細胞

の血管内皮への接着により各種の成長因子、炎症性サイトカインの放出が発生し、血管中膜層にある平滑筋細胞に形質変化が起こり、遊走能や増殖能を獲得した血管平滑筋細胞が血管壁の内弾性板を浸潤し内皮下へ移動し、結果として血管内腔の狭小化がすすみ、再狭窄が形成されると考えられる。

内因性プロスタノイドの中で、PGE₂はその特異的受容体であるEP₄を介してマクロファージでのケモカイン産生に影響を与えたとされている。また、ヒト動脈硬化病変においても、EP₄受容体が発現している事が報告されており、血管病変形成におけるEP₄受容体の役割は重要と考えられる。

2. 研究の目的

血管リモデリングを *in vivo* である頸動脈結紮モデルを用いての形態学的評価と、*in vitro* である血管平滑筋細胞の遊走・分裂により評価し、プロスタノイド受容体EP₄欠損が血管リモデリングにどう影響するかを検討する。

3. 研究の方法

野生型マウスとEP₄受容体欠損マウスにおいて、全身麻酔下に左総頸動脈を内頸動脈と外頸動脈との分岐部近位において8.0ポリプロピレンにより完全結紮を行ったのちに、閉創した。結紮後1週、2週ならびに4週の時点で再度同様の麻酔を施行し、開胸後に左心室からリン酸緩衝液ならびにホルマリン添加リン酸緩衝液を投与し灌流固定とした。結紮側と非結紮側の頸動脈をそれぞれ取り出し、パラフィン固定後、結紮近位部から1mmの距離をあけて全長2mmにわたり5μmの厚さに薄切を行い血管断面標本を作製した。これら標本にヘマトキシリン・エオジン染色を施行し、形態学的検討を行った。

4. 研究成果

頸動脈結紮 2 週の時点では野生型マウス、EP₄ 受容体欠損マウス共に血管中膜層の肥厚が認められ、新生内膜の形成が両マウスにおいて観察された。さらに頸動脈結紮 4 週の時点では野生型マウスにおいて、中膜層の肥厚と新生内膜の形成が結紮 2 週の時点に比べて大きく見られ、血管内腔の狭小化がすすむことが観察された。中膜層と新生内膜の面積比は頸動脈の結紮により増加する事が認められた。また、外弾性板、内弾性板の長さは結紮 4 週の時点では短縮することとなった。これらの組織学的変化はEP₄受容体を欠損したマウスでは軽減される事が観察された。従って、血流遮断に伴う血管組織の変化において、EP₄受容体を介した内因性プロスタグランジンE₂が影響を及ぼす事が示唆された。これら

組織学的変化の主体が、炎症性細胞の浸潤によるものか否か、今後検討を行う必要があると考えられる。

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 39 件)

(1)Nakagawa N, Yuhki KI, Kawabe JI, Fujino T, Takahata O, (他 9 名)、The intrinsic prostaglandin E(2)-EP(4) system of the renal tubular epithelium limits the development of tubulointerstitial fibrosis in mice. *Kidney Int*, 査読有、2012 (in press)

doi: 10.1038/ki.2012.115.

(2)Kunisawa T, Mitamura S, Hanada S, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Ideal body weight-based remifentanyl infusion is potentially insufficient for anesthetic induction in mildly obese patients. *J Anesth*, 査読有、2012 (in press)

doi.org/10.1007/s00540-012-1395-5

(3)Kunisawa T, Ueno M, Kurosawa A, Nagashima M, Hayashi D, Sasakawa T, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Dexmedetomidine can stabilize hemodynamics and spare anesthetics before cardiopulmonary bypass. *J Anesth*, 査読有、25、2011、818-22

DOI: 10.1007/s00540-011-1215-3

(4)Matsuki G, Takahata O, Iwasaki H, Repeat dosing of rocuronium after reversal of neuromuscular block by sugammadex. *Can J Anesth*, 査読有、58、2011、769-70

(5)Kunisawa T, Kurosawa A, Hayashi D, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Importance of model fitting when a non-commercial TCI system was used: taking Kataria's parameter as an example. *J Anesth*, 査読有、25、2011、314-5

doi:10.1007/s00540-011-1096-5

(6)Tampo A, Kunisawa T, Kurosawa A, Takahata O, Iwasaki H, Intraoperative evaluation of visceral arteries by transesophageal echocardiography in stanford B thoracic aortic dissection. *J Cardiothor Vasc Anesth*, 査読有、25、2011、589-90

doi:10.1053/j.jvca.2010.07.015

(7)Kunisawa T, Kurosawa A, Osawa Y, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Confirmation of guidewire placement by ultrasound before tissue dilatation prevented damage to the internal jugular vein. *J Cardiothor Vasc Anesth*, 査読有、25、2011、584-5

(8)岩崎 肇、松木 郷、笹川智貴、高畑 治、岩崎 寛、スガマデクス使用後、短時間にロクロニウム再投与を必要とした 4 症例. 日本臨床麻酔学会誌、査読有、31、2011、784-7

(9)菅原亜美、笹川智貴、長谷川直義、高畑 治、岩崎 寛、重症筋無力症患者におけるスガマデクス必要量を検討した 1 症例. 麻酔、査読有、60、2011、1082-5

(10)小野寺美子、山岸昭夫、国沢卓之、黒澤温、高畑 治、岩崎 寛、腹部大血管手術術後における経静脈的鎮痛法の比較. 麻酔、査読有、60、2011、936-40

(11)笹川智貴、岩崎 肇、黒澤 温、菊地千歌、高畑 治、岩崎 寛、スガマデクスを使用後、短時間に再手術となりロクロニウム再投与を行った 1 症例. 麻酔、査読有、60、2011、621-4

(12)田中博志、神田浩嗣、笹川智貴、国沢卓之、高畑 治、岩崎 寛、ICD 植え込み術中に発症した急性心タンポナーデの診断に経食道心エコーが有用であった 1 例. 臨床麻酔、査読有、35、2011、807-9

(13)Kunisawa T, Hanada S, Kurosawa A, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Dexmedetomidine was safely used for sedation during spinal anesthesia in a very elderly patient. J Anesth、査読有、24、2010、938-41
DOI: 10.1007/s00540-010-1025-z

(14)Kunisawa T, Nagashima M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Accidental injection of remifentanyl can cause a much more dangerous situation than the same dose of fentanyl. J Anesth、査読有、24、2010、970-1
doi.org/10.1007/s00540-010-1008-0

(15)Kunisawa T, Nagashima M, Hanada S, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Awake intubation under sedation using target-controlled infusion of dexmedetomidine: five case reports. J Anesth、査読有、24、2010、789-92

(16)Kunisawa T, Ueno M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Bispectral index monitor prevented intraoperative awareness during partial cardiopulmonary bypass. J Cardiothor Vasc Anesth、査読有、24、2010、740

(17)Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, Takahata O, Iwasaki H, Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. J Clin Anesth、査読有、22、2010、268-73
DOI:10.1016/j.jclinane.2009.09.003

(18)Kunisawa T, Nagashima M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, The range of values of

"variable alpha" when predicting plasma concentrations and/or effect site concentrations of remifentanyl is huge. J Anesth、査読有、24、2010、656-7

DOI:10.1007/s00540-010-0961-y

(19)Kunisawa T, Ota M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Combination of high-dose dexmedetomidine sedation and fascia iliaca compartment block for hip fracture surgery. J Clin Anesth、査読有、22、2010、196-200

doi.org/10.1016/j.jclinane.2009.02.020

(20)高畑 治、レボブピバカインの術後鎮痛における使い方. 日本臨床麻酔学会誌、査読有、30、2010、131-8

林健太郎、鈴木昭広、菅原亜美、黒澤 温、(21)高畑 治、岩崎 寛、挿管未経験者における各種喉頭鏡を用いた挿管試行の検討—Macintosh, Miller, Airtraq®, Airwayscope®の比較—. 麻酔、査読有、60、2010、389-94

(22)阿部展子、国沢卓之、笹川智貴、高畑 治、岩崎 寛、重症筋無力症患者に対してレミフェンタニル目標制御注入を利用して麻酔管理を行った 2 症例. 麻酔、査読有、59、2010、727-30

(23)菅原亜美、鈴木昭広、稲垣恭好、林健太郎、高畑 治、岩崎 寛、新しい声門器具 i-gel の有用性—ラリンジアルマスクプロシールとラリンジアルチューブサクシオンを用いた比較検討—. 臨床麻酔、査読有、34、2010、729-32

(24)林 大、国沢卓之、黒澤 温、長島道生、高畑 治、岩崎寛、クスメデトミジンの初期負荷投与が小児心臓手術患者の血行動態に及ぼす影響. 麻酔、査読有、59、2010、362-5

(25)上野 恵、国沢卓之、長島道生、鈴木昭広、高畑 治、岩崎 寛、麻酔導入後の経食道心エコーが術前診断の再評価に有用であった 1 症例. 麻酔、査読有、59、2010、101-3

(26)山岸昭夫、国沢卓之、黒澤 温、笹川智貴、上野 恵、高畑 治、岩崎 寛、腹部大動脈—大腿動脈人工血管置換術における大動脈遮断解除前後の SVV 変動と循環動態の検討. 麻酔、査読有、59、2010、197-201

(27)Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, Mitamura S, Ueno M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunts the cardiovascular response to tracheal intubation. J Clin Anesth、査読有、21、2009、194-9

(28)Yamamoto K, Suzuki A, Toyama Y, Sasakawa T, Kunisawa T, Takahata O, Iwasaki H, The Pentax-AWS is particularly suitable for facilitating intubation in edentulous geriatric

patients. J Anesth、査読有、23、2009、471

(29)Suzuki A, Kunisawa T, Aizawa K, Sasakawa T, Takahata O, Iwasaki H, Stress-free tracheal tube exchange using Pentax-AWS (Airway Scope). J Cardiothor Vasc Anesth、査読有、23、2009、133-4

(30)Kunisawa T, Sasakawa T, Kishi M, Suzuki A, Takahata O, Iwasaki H, Transvalvular leakage after the implantation of stented bovine pericardial valves is not only central. J Anesth、査読有、23、2009、639-40

(31)岸 真衣、国沢卓之、黒澤 温、三田村小百合、高畑 治、岩崎 寛、デクスメデトミジン TCI を用いて、PCPS 下に緊急気管切開術を施行した 1 例。臨床麻酔、査読有、33、2009、1742-6

(32)神田浩嗣、国沢卓之、黒澤 温、長島道生、鈴木昭広、高畑 治、岩崎 寛、心大血管手術におけるデクスメデトミジンの麻酔薬節約効果の検討。麻酔、査読有、58、2009、1496-500

(33)勝見紀文、国沢卓之、鈴木昭広、黒澤 温、高畑 治、岩崎 寛、重症筋無力症患者の周術期管理におけるデクスメデトミジンの使用経験。麻酔、査読有、58、2009、1450-2

(34)岸 真衣、鈴木昭広、国沢卓之、黒澤 温、高畑 治、岩崎 寛、挿管困難を伴った Cornelia de Lange 症候群におけるエアトラックペディの使用経験。臨床麻酔、査読有、33、2009、1295-8

(35)小野寺美子、山岸昭夫、国沢卓之、黒澤 温、高畑 治、岩崎 寛、プロポフォル、レミフェンタニル、デクスメデトミジンを用いて行った Noonan 症候群の麻酔経験。臨床麻酔、査読有、33、2009、1145-9

(36)国沢卓之、山口 卓、後藤祐也、鈴木昭広、高畑 治、岩崎 寛、重症筋無力症患者に対し、Orchestra を利用して麻酔管理を行った 1 症例。臨床麻酔、査読有、33、2009、895-7

(37)山岸昭夫、国沢卓之、長島道生、高畑 治、岩崎 寛、連続的心拍出量モニター PulseCO™ の有用性 -経食道心エコー(TEE)による校正-。麻酔、査読有、58、2009、422-5

(38)後藤祐也、国沢卓之、藤本一弘、鈴木昭広、高畑 治、岩崎 寛、デクスメデトミジン TCI、フェンタニル TCI を用いた覚醒下臍剥離術の 1 症例。臨床麻酔、査読有、33、2009、27-40

(39)山岸昭夫、国沢卓之、高橋桂哉、高畑 治、岩崎 寛、下肢切断術の術中・術後の心房細動に使用した塩酸ランジオロールの薬物動態シミュレーション。ICU と CCU、査読有、32、2009、235-40

[学会発表] (計 5 件)

- (1)Takahata O, Duration and variability of the action of rocuronium in very elderly patients. Annual Meeting American Society of Anesthesiologists、2011 年 10 月 16 日、シカゴ
- (2)Iwasaki H, Evaluation of repeated clinical dosing of rocuronium after reversal of neuromuscular block by sugammadex within a short time in four re-surgical patients. Annual Meeting American Society of Anesthesiologists、2011 年 10 月 15 日、シカゴ
- (3)Kunisawa T, Evaluation of short-term anesthetic induction with antecedent administration of remifentanyl. Annual Meeting American Society of Anesthesiologists、2010 年 10 月 18 日、サンディエゴ
- (4)Sasakawa T, Comparison of the Validity of Cp and Ce during Repeated Bolus Administration of Rocuronium. Annual Meeting American Society of Anesthesiologists、2010 年 10 月 18 日、サンディエゴ
- (5)Inagaki Y, Intraosseous administration of rocuronium is equivalent route of intravenous. Annual Meeting American Society of Anesthesiologists、2010 年 10 月 18 日、サンディエゴ

[図書] (計 3 件)

- (1)高畑 治、総合医学社、麻酔科学レクチャー ここがポイント! 気道確保 Q&A 誤嚥の危険性の高い症例、2009、765-9
- (2)高畑 治、メディカル・サイエンス・インターナショナル、JSA リフレッシュコース 2007 レミフェンタニルの使い方 教えます、2009、203-13
- (3)高畑 治、総合医学社、麻酔科学レクチャー 麻酔の現況と展望 筋弛緩薬、2009、125-32

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
高畑 治 (TAKAHATA OSAMU)
旭川医科大学・医学部・准教授
研究者番号：60179546
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし