

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25年 5月24日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591562

研究課題名（和文） 肺気腫症に対する肺切除後の残存肺組織再生に関する実験的検討

研究課題名（英文） Suppression of Right Ventricular Hypertrophy After Extensive Pulmonary Resection in Rats by Erythropoietin

研究代表者

岩田 尚（IWATA HISASHI）

岐阜大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90303495

研究成果の概要（和文）：

本研究は大量肺切除後の肺高血圧症、右心不全を erythropoietin(EPO)により予防することを目的とし、ラットにおいて大量肺切除群(L群)と開胸のみの群(T群)、肺切除後に EPO 投与する群(EPO 群)を作成し、術後右心不全(右室心筋細胞平均短径、右室重量)を評価した。いずれにおいても L 群に対し EPO 群で有意に右心不全の改善を認めた。

肺高血圧症の評価(末梢肺動脈壁肥厚)でも EPO 群で有意に改善を認めた。

研究成果の概要（英文）：

The present study sought to ascertain the effects of erythropoietin(Epo) on pulmonary hypertension and right heart failure following extensive pulmonary resection. Rats were divided into three group: (1)Group T, sham control comprising right thoracotomy only; (2)Group L, right three lobectomy; (3)Group EPO, right three lobectomy with subcutaneous administration of recombinant human Epo. We calculated diameter of right ventricular cardiomyocytes, weight ratio of the right ventricle to the left ventricle plus septum(RV/LV+S). In these results, Epo significantly suppressed right ventricular hypertrophy.

We calculated diameter of medial wall thickness of peripheral pulmonary arteries as an indicator of pulmonary hypertension. Epo also significantly suppressed the medial wall thickness of peripheral pulmonary arteries.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2011年度	400,000	120,000	520,000
2012年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：呼吸器外科学

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：肺気腫・肺再生・肺切除・erythropoietin

1. 研究開始当初の背景

肺葉切除後の呼吸機能低下は回避できない合併症の一つである。特に肺気腫や間質性肺炎などの基礎疾患のある肺葉切除は、術後予測呼吸機能の結果から消極的切除を選択せざるを得ないのが現状である。肺切除は、肺全摘術のみならず肺葉切除においても肺血管床を減少させ、それに起因する右心負荷が存在する。より安全に確実な治療には、新しい再生治療を用いた治療戦略の開発が必要であると考えられる。

近年再生医学分野において自己骨髄幹細胞の局所投与が血管新生に関与することや局所臓器の構成細胞へ分化する可能性が示され注目を集めている。ドナー骨髄幹細胞由来の肺胞細胞が動物実験で確認されており人においてドナー骨髄幹細胞からsurfactant能を持つII型肺胞上皮細胞への分化が確認されている。一方、腎性貧血に使用される薬剤「EPO(erythropoietin)」の臓器保護効果を認める報告がある。EPOは肺組織における新たな再生医療のKey moleculeになる可能性があるのではないかと考える。EPOは、in vivoの実験系において、慢性心不全マウスに対しEPOを投与することにより酸化ストレスおよび炎症性サイトカインを減少させ、心筋の保護効果作用が報告されている。呼吸器領域においてのこれまでの報告では、COPD患者でBFU-EPO値は同程度の低酸素血症を伴う肺線維症患者に比較して有意な低下を認め、EPOがCOPDの病態に関与することが示唆された。Hypoxia状態でのlung endothelial progenitor cellsのmobilization, homingに関与するとの報告もある。骨髄細胞を経気道的に投与し、肺胞上皮への分化を証明した報告は存在するが、切除後残存肺における肺機能改善、肺組織再生に関する研究はない。

2. 研究の目的

本研究は大量肺切除後の肺高血圧症、右心不全を骨髄細胞およびerythropoietinにより予防することを目的とした。

具体的には、

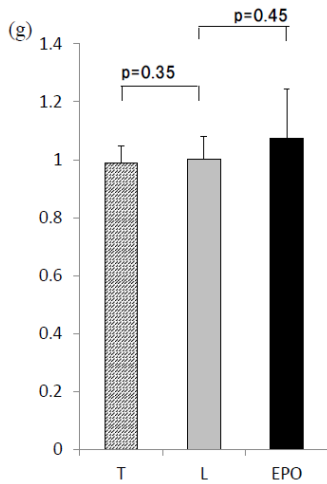
- (1)EPOによる残存肺における肺内肺動脈のリモデリングによる肺高血圧症の改善
- (2)肺血管床減少および呼吸機能低下に対して骨髄細胞による肺組織の機能回復、再生
- (3)両者併用による残存呼吸機能の改善の可能性につき検証を行う予定として研究を開始した。

3. 研究の方法

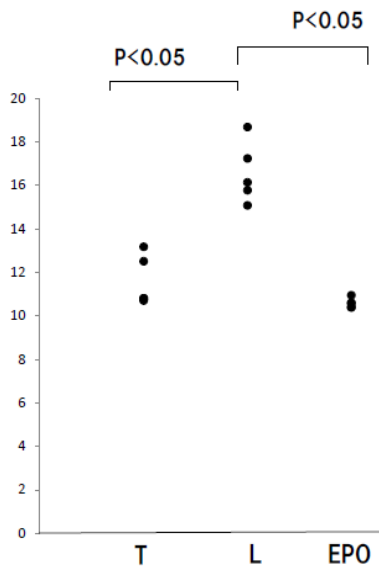
ラットを大量肺切除(右3肺葉切除)群(L群)と開胸のみの群(T群)、および大量肺切除後にerythropoietinを皮下投与(1500IU/kg/d、twice times/w)する群(EPO群)を作成し、術後21日目に犠死させる。心臓および肺を摘出し、術後右心不全を評価した。評価項目は①心重量、②右室心筋細胞の短径、③右室壁重量、④末梢肺動脈の壁肥厚、⑤末梢肺動脈密度について明らかにした。

4. 研究成果

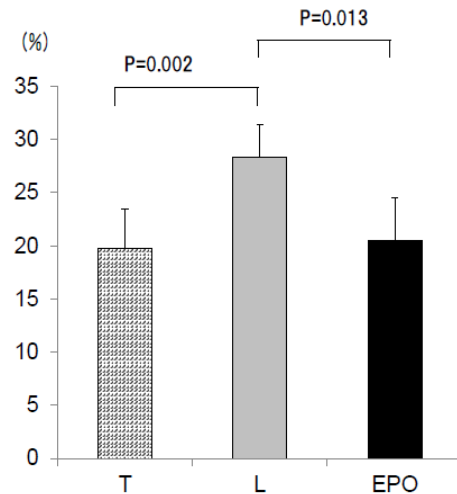
- (1)心重量(g)はT群:L群:EPO群=0.98±0.05:1.02±0.06:1.08±0.15と各群間に有意差は認めず、心重量/体重(%)でもT群:L群:EPO群=23±1.0:25±1.0:30±3.0と各群間に有意差は認めなかった。(次図)



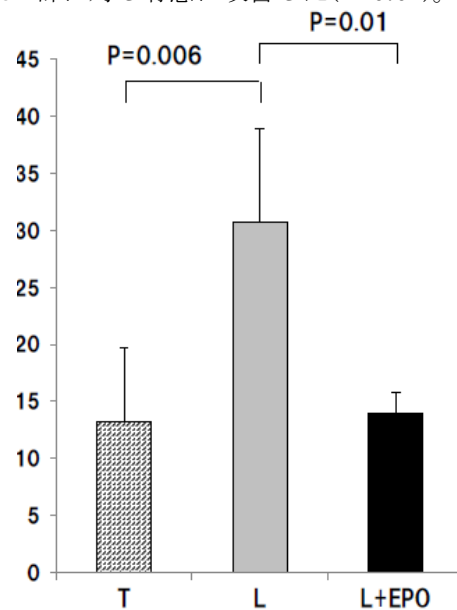
(2)右室肥大評価は右室心筋細胞平均短径を比較した。T群:L群:EPO群=11.5±1.32:16.6±1.41:10.6±0.22であり、T群に対しL群で有意に肥厚し(p<0.05)、L群に対しEPO群では有意に改善した(P<0.05)。



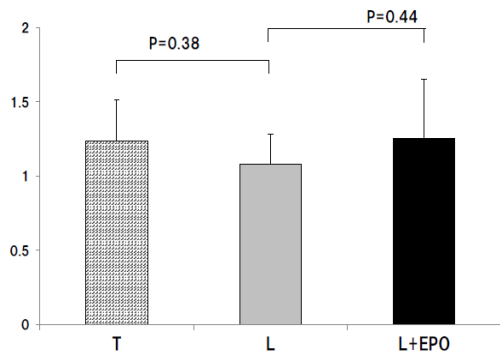
(3)右室壁重量も比較し、具体的に右室壁重量/左室壁+心室中隔の重量を測定した。T群:L群:EPO群=19.7±3.73:28.3±3.08:20.5±3.99であり、T群に対しL群は有意に重量増加したが(p=0.002)、EPO群では有意に改善した(P=0.013)。



(4)末梢肺動脈壁肥厚は、肺動脈外径に対する動脈壁の割合(%)を測定した。T群:L群:EPO群=13.2±6.47:30.7±8.27:13.9±1.89とL群はT群に対し有意に増加し(P=0.006)、EPO群はL群に対し有意に改善した(P=0.01)。



(5)肺動脈密度は、顕微鏡検査(×400)で1視野における肺動脈個数を計測した。T群:L群:EPO群=1.23±0.28:1.08±0.20:1.25±0.40であり各群に有意差は認めなかった。



以上より、EPO が大量肺切除後の右心不全および肺高血圧症の治療、予防に貢献できる可能性があると考えられた。

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 0 件)

〔学会発表〕 (計 2 件)

(1) 松井雅史：ラットにおける大量肺切除後に対する erythropoietin (EPO) の効果についての実験的検討. 第 113 回日本外科学会定期学術集会, 2013 年 4 月 11 日, 福岡国際会議場 (福岡).

(2) 松井雅史：ラットにおける大量肺切除後に対する erythropoietin の効果についての実験的検討. 第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会, 2012 年 10 月 20 日, 福岡国際会議場 (福岡).

〔図書〕 (計 0 件)

〔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

岩田 尚 (IWATA HISASHI)

岐阜大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90303495

(2) 研究分担者

白橋 幸洋 (SHIRAHASHI KOYO)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40362149

水野 吉雅 (MIZUNO YOSHIMASA)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60397354

松井 雅史 (MATSUI MASAFUMI)

岐阜大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60444296

(3) 連携研究者

()

研究者番号：