

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31日現在

機関番号：12601
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22591977
 研究課題名（和文）成長因子とドラッグデリバリーシステムを用いた重症気管軟化症の非侵襲治療法開発
 研究課題名（英文）Development of minimally invasive treatment for severe tracheomalacia using drug delivery system and growth factors
 研究代表者
 杉山 正彦（SUGIYAMA MASAHIKO）
 東京大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：00270877

研究成果の概要（和文）：重症気管軟化症では、咳嗽や啼泣などの胸腔内圧上昇によって気管が潰れ、呼吸困難から致死的となることがある。現在行われている外科治療は侵襲が大きく、術後の生活の質が落ちることもある。一方で気管軟化症の症状は成長に伴って軽快することが知られている。本研究では、徐放化した塩基性線維芽細胞増殖因子をラットの気管膜様部背側に投与すると、気管の成長が促進され、気管内腔面積が増大するとともに気管軟骨が厚くなることがわかった。本研究の成果は重症気管軟化症の低侵襲な新治療法につながるものである。

研究成果の概要（英文）：This study showed that slowly released b-FGF enlarges the tracheal lumen and thickens the cartilage dose-dependently. Symptoms of tracheomalacia usually improve with age. Rapid growth of tracheal cartilage induced by slowly released b-FGF could possibly act as a novel treatment for tracheomalacia.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22年度	900,000	270,000	1,170,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
24年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：小児呼吸器外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：気管軟化症，成長因子，ドラッグデリバリーシステム

1. 研究開始当初の背景

現在、重症気管軟化症に対しては、気管切開（より重症例では CPAP 併用）や外ステント術、大動脈吊り上げ術などが行われている。しかし気管切開が行われると、気管径が増大し、幼児から学童期に気管切開

を離脱できるようになるまで、発声や言語の獲得が遅れてしまう。外ステント術は胸骨正中切開で行われ侵襲が大きいことに加えて、異物挿入のリスクがある。また、大動脈吊り上げ術は近年胸腔鏡下手術の

報告もあるが、不成功例が存在するなどい
ずれも満足できる結果ではない (Masters
IB et al. Cochrane Database Syst Rev.
2005;19(4):CD005304).

近年の再生医工学の進歩は著しく、培養
軟骨を用いた気管狭窄症に対する治療法
の研究報告が散見される。しかし現在のと
ころ、再生医工学の手法を気管軟化症の治
療に応用した研究報告はない。塩基性線維
芽細胞増殖因子 (bFGF) は優れた軟骨細胞
増殖効果を有しているが、生物学的活性が
非常に短く不安定である。しかし、bFGF を
ゼラチンスポンジに含有させて生体内に
投与すると徐放化剤として利用できる。
さらに、bFGF 含有ゼラチンを $10\mu\text{m}$ のマイ
クロスフェアに調整して気管内吸入させ
ると、吸収された肺において、たった1回
の吸入で2週間の徐放効果が得られたとい
う報告もある (Hirose K et al. J Thorac
Cardiovasc Surg 136:1250-1256, 2008) .

bFGF 含有マイクロフェアを吸入 (非侵
襲) することによって、気管から気管支軟
骨の成長を促し、より早く内径を増大させ
ることができれば、従来の外科的治療を回
避することができるのではないかという
発想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、dying spell を起こし
外科的介入を要するような重症気管軟化
症を、従来の外科的治療よりも非侵襲もし
くは低侵襲に治療する方法を開発するこ
とである。塩基性線維芽細胞増殖因子
(bFGF) などの成長因子を、ドラッグデリ
バリーシステム (DDS) を駆使して効果的
に気管に作用させる手法を用いる。

3. 研究の方法

【実験1】気管軟骨の成長を促進するため

に必要な最適 FGF 量の決定

ゼラチンシートに bFGF 溶液 ($0.5, 5, 50$
 $\mu\text{g}/20\mu\text{l}$) を含浸させて、3 週齢 Wistar
ラットの頸部気管背側に留置した (各群
 $n=8$)。コントロール群は同週齢の未処置ラ
ットとした ($n=8$)。4 週間後に犠牲死させて
頸部気管を摘出し、病理標本にて気管内腔
面積と気管軟骨の厚さを計測した。

【実験2】白色家兎を用いて、塩基性線維芽
細胞増殖因子 (bFGF) を気管支ファイバー下
に局注し、内視鏡的投与が気管支軟骨の成長
を促進するか検討する

Group1 : 頸部気管後壁に $500\mu\text{l}$ の蒸留水を
内視鏡下に局注

Group2 : b-FGF $100\mu\text{g}/500\mu\text{l}$ 局注

Group3 : ゼラチンマイクロフェアに
b-FGF $100\mu\text{g}$ を含浸させた $500\mu\text{l}$ 溶液局注
局注後4週後に犠牲死させて、頸部気管外径
測定、病理標本にて気管内腔面積を測定

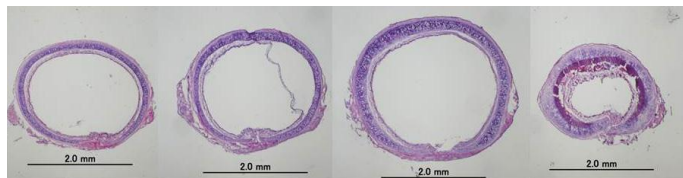
【実験3】4 週齢マウス (ddy) を用いて検討
を行った。8 週齢で気道摘出し、気道外径、
気管軟骨長、組織学的に検討を行った。以下
の4群間で比較検討した。(i, 無処置群、
ii, 挿管のみ5日間群、iii, 蒸留水 $25\mu\text{L}$ 気
道内5日間投与群、iv, bFGF (フィブラス
トスプレー) $2.5\mu\text{g}/25\mu\text{L}$ 気道内5日間投与
群)

4. 研究成果

【実験1】

コントロール群と b-FGF 群 ($0.5, 5, 50$
 μg) の気管内腔面積は $3.1, 3.2, 3.8, 2.6$
 mm^2 であった。b-FGF $5\mu\text{g}$ で最大となりコ
ントロール群との間に有意差を認めたが、
b-FGF $50\mu\text{g}$ では内腔が狭小化した。気管

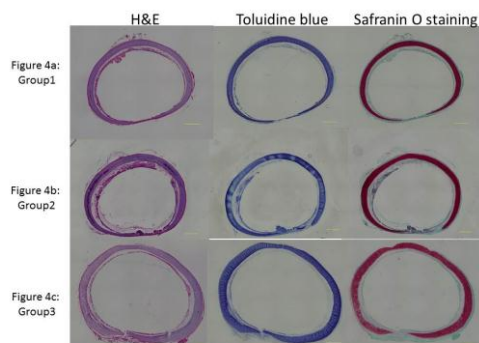
軟骨の厚さは 0.12, 0.13, 0.19, 0.32 mm で容量依存性の増加を認め、コントロール群と b-FGF 5 および 50 μ g 群との間で有意差を認めた。



摘出気管標本 (HE 染色) : 左から正常, FGF 0.5, 5, 50

【実験 2】

頸部気管の外径は、Group1 : 7.3 ± 0.17 , Group2 : 8.0 ± 0.61 , Group3 : 8.2 ± 0.68 (mean \pm standard deviation) mm であった。Group1 と Group3 は、有意差を認めた。内腔面積は、Group1 : 27.1 ± 1.7 , Group2 : 30.0 ± 4.8 , Group3 : 32.2 ± 3.4 (mean \pm standard deviation) mm^2 であった。Group1 と Group3 は、統計学的に有意差を認めた。



【実験 3】

気管外径は、bFGF5 日間投与群で有意に増大していた。気管軟骨長は、bFGF5 日間投与群で有意に増大していた。組織学的に気管軟骨の壁の増厚を認めた。

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. Ishimaru T, Komura M, Sugiyama M, Tabata Y (他 6 名, 2, 6, 9 番目) . Slow release of basic fibroblast growth factor (b-FGF) promotes growth of tracheal cartilage. J Pediatr Surg 2013, 48(2) :288-92 査読あり.

〔学会発表〕 (計 2 件)

1. 石丸哲也, 古村真, 杉山正彦, 田畑泰彦 (他 8 名, 2, 6, 11 番目) , b-FGF 徐放による気管の成長促進 重症気管軟化症に対する新治療法開発, 第 12 回日本再生医療学会総会 (2013.3.23 横浜)
2. Ishimaru T, Komura M, Masahiko Sugiyama M, Tabata Y (他 6 名, 2, 6, 9 番目) , Slow Release of Basic Fibroblast Growth Factor (b-FGF) Promotes Growth of Tracheal Cartilage, EUPSA/BAPS joint meeting 2012 (2012.6.14, Rome, Italy)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :
 国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉山 正彦 (SUGIYAMA MASAHIKO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00270877

(2) 研究分担者

古村 眞 (KOMURA MAKOTO)
埼玉医科大学・医学部・教授
研究者番号：10422289

田畑 泰彦 (TABATA YASUHIKO)
京都大学・再生医科学研究所・教授
研究者番号：50211371

(3) 連携研究者

該当なし