

氏名 (本籍)	松 本 真 介 (愛媛県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲第 790 号
学位授与日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Suppression of Right Ventricular Hypertrophy After Extensive Pulmonary Resection in Rats by Granulocyte Colony-Stimulating Factor
審 査 委 員	(主査) 教授 湊 口 信 也 (副査) 教授 森 田 啓 之 教授 森 脇 久 隆

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】

大量肺切除後に肺高血圧・右心不全を合併することがあることはよく知られている。それらを術前に予測した場合は消極的な縮小手術の適応となり、場合によっては手術自体を断念せざるをえないこともある。大量肺切除後の肺高血圧・右心不全が重大な合併症にも関わらず、その予防については十分に知られていない。Granulocyte colony-stimulating factor (以下 G-CSF) を monocrotaline 誘発性肺高血圧モデルに投与すると、肺動脈の血管内皮細胞の増殖・遊走を直接刺激することで結果的に右室収縮期圧を低下させ、生存率を改善させたとの報告がある。

そこで本研究では、ラット大量肺切除モデルを用いて術後に G-CSF を投与し右室肥大を軽減できるか否かにつき検討する。

【材料と方法】

Sprague-Dawley 系雄性ラット (7-8 週齢, 250-330g) を使用し、以下の 4 群を作製した。S 群: 開胸のみ施行群, L 群: 右肺 3 葉切除群, LG10 群: L 群の術翌日から G-CSF 10 μ g/kg/日を 19 日間連日皮下投与群, LG100 群: L 群の術翌日から G-CSF 100 μ g/kg/日を 19 日間連日皮下投与群とした。各群において術後 21 日目に犠死させて以下の事項につき検討した。①生存率, ②血液学的影響としての末梢血液中の白血球数 (以下 WBC), ヘモグロビン値 (以下 Hb), ③残存肺の代償性成長と気腫性変化の指標としての左肺葉容積と平均肺胞間距離, ④右室肥大の指標としての右室/左室+中隔の重量比 (以下 RV/LV+S), ⑤末梢肺動脈 (短径 25-100 μ m) の密度, ⑥末梢肺動脈の短径に対する中膜肥厚の割合 (以下 % wall thickness), ⑦右室心筋細胞の oxidative DNA damage marker として proliferating cell nuclear antigen (以下 PCNA) labeling index を測定した。

【結果】

①4 群とも全例が生じた。②WBC は LG100 群が L 群, LG10 群に比して有意に高値 ($p < 0.001$) であったが, L 群と LG10 群間に有意差を認めなかった。Hb は L 群, LG10 群, LG100 群の 3 群間に有意差を認めなかった。③左肺葉容積は S 群に比して肺切除群 (L 群, LG10 群, LG100 群) において有意に高値 ($p < 0.0001$) であったが, G-CSF の影響は認めなかった。平均肺胞間距離も同様に肺切除群で有意に高値 ($p < 0.0001$) であったが, G-CSF の影響は認めなかった。④RV/LV+S は S 群に比して肺切除群において有意に高値 ($p < 0.005$) であり, 右室は肥大した。L 群に比して LG10 群 ($p < 0.0001$), LG100 群 ($p = 0.0003$) では有意に低値であり, G-CSF の投与により右室肥大を抑制した。⑤末梢肺動脈の密

度は S 群が肺切除群に比して有意に高値 ($p < 0.05$) であったが、G-CSF の影響は認めなかった。⑥% wall thickness は S 群に比し L 群では有意に高値 ($p < 0.0001$) であった。L 群に比して LG10 群 ($p = 0.0173$), LG100 群 ($p = 0.0608$) では低値であった。⑦右室心筋の PCNA labeling index は S 群に比し L 群では有意に高値 ($p < 0.0001$) であった。L 群に比し LG10 群 ($p = 0.0006$), LG100 群 ($p = 0.0002$) では有意に低値であった。

【考察】

大量肺切除のラットのモデルとして左肺葉切除や右肺 2 葉切除では右室肥大を来さないが、右肺 3 葉切除では右室肥大を認めるとされており、われわれも同様の結果を得た。本研究では大量肺切除によって生じた右室肥大を、術後から G-CSF を投与すると有意に軽減させることが明らかとなった。G-CSF は末梢肺動脈の密度には影響を与えなかったが、中膜肥厚を低下させた。G-CSF の投与により末梢肺血管床のコンプライアンスが増加したことによって後負荷が減少し、右室肥大を軽減させた可能性が示唆された。また G-CSF は、心筋梗塞や心筋症による慢性心不全モデルのリモデリングを抑制し、心機能を改善させると報告されている。本研究では右室心筋細胞の damage が G-CSF の投与により有意に抑制された。つまり G-CSF が右室心筋を直接保護する効果により、右室肥大を軽減させた可能性が示唆された。また G-CSF はエラストラーゼ誘発性肺気腫モデルの気腫性変化を抑制したとする報告があるが、本研究では残存肺への影響は認められなかった。また G-CSF の投与量を低用量 ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$)、高用量 ($100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) の 2 群で検討したが、血液学的に有意な影響のない低用量でも高用量と同様の効果を確認することができた。

【結論】

低用量の G-CSF の投与によりラットの大量肺切除後に生じた右室肥大を有意に軽減させた。その機序として、末梢肺血管床のコンプライアンスを増加させる作用および右室心筋を直接保護する作用が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 松本真介は、ラットの大量肺切除モデルを用いて、術後に G-CSF を投与して右室肥大を軽減できることを明らかにした。本研究は、G-CSF が大量肺切除後に合併する右心不全を予防する可能性を示唆し、呼吸器外科領域の手術成績の向上に寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

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 (in press). doi:10.1016/j.jss.2008.12.032