

微小血管機能からみた肺病変：肺疾患の診断治療への新たな微小血管研究手法の応用

著者	伊藤 博道
内容記述	筑波大学博士（医学）学位論文・平成24年4月30日授与（甲第6281号）
発行年	2012
URL	http://hdl.handle.net/2241/120275

氏名(本籍)	伊藤博道(茨城県)			
学位の種類	博士(医学)			
学位記番号	博甲第6281号			
学位授与年月日	平成24年4月30日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	微小血管機能からみた肺病変 -肺疾患の診断治療への新たな微小血管研究手法の応用-			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	檜澤伸之	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	鶴嶋英夫	
副査	筑波大学准教授	博士(医学)	森健作	
副査	筑波大学助教	博士(理学)	山下年晴	

論文の内容の要旨

(目的)

現在、呼吸器の臨床において微小病変の状態や変化を正確に評価できる方法は存在しない。本研究では、肺気腫、肺腫瘍などの肺疾患の診断、病態の評価や治療に、微小循環系からのアプローチを行い、特に肺末梢微小血管の機能変化や微小循環障害について検討し、肺末梢病変における新たな診断法、評価法や治療法の開発の可能性を探る。具体的には(1)肺気腫における肺胞修復では、血管新生因子であるeNOSの発現強度が微小血管再生や肺胞再生と相関する、(2)HARP管を組み込んだ放射光血管造影を用いた肺末梢血流評価法は、肺気腫の微小血管障害の病態把握に有効である、(3)放射光造影と高感受像管を用いることで、1mm以下の早期転移性肺腫瘍の検出が可能である、の3点について検討を加える。

(対象と方法)

(1)Wistarラット(N=38)を用いたエラストーゼ誘導性肺気腫モデルにG-CSF投与にて血管新生を誘発し、肺胞の修復と血管新生因子との相関関係を検討した。肺気腫修復過程における肺胞密度、細動脈数、eNOSなど血管新生因子の発現強度とそれらの相関関係を調べた。eNOS発現は免疫染色及びウェスタンブロッティングによって評価した。

(2)Wistarラット(N=14)を肺気腫誘導の有無により2群に分け、高感受度HARP受像管を用いた経静脈的放射光肺動脈造影を行った。肺野の造影剤濃度上昇直線を描き、その最大値及び傾きに関し肺胞壁密度との相関関係を調べた。

(3)Wistarラット転移性肺腫瘍モデルの放射光肺動脈造影において、19個の結節性造影病変の経時的濃度解析を行った。転移モデルはラットの神経膠腫細胞由来のC6細胞を尾静脈から注入し作成した。

(結果)

エラストーゼによって誘導された肺気腫の再生過程において肺組織におけるeNOS発現強度と細動脈数および肺胞壁数は相互に有意な正の相関関係をみとめた。放射光肺動脈造影を用いた検討では、肺動脈系の造影剤濃度上昇が直線で近似されることを示した。一方、肺動脈中枢から末梢肺血管までの血流速を反映する造影剤濃度上昇直線の傾きは、肺気腫の肺胞破壊の程度と有意な負の相関を示した。さらに肺胞領域及び肺

動脈の造影濃度は指数関数的に減衰することを示した。転移性腫瘍の微小血管造影では、腫瘍血管の未熟性、血管機能の低下によると思われる造影剤濃度の減衰遅延が観察された。

(考察)

肺気腫の肺胞障害からの回復には、血管新生を調節する血管新生因子 (eNOS や VEGF) の働きの重要な役割が予測された。放射光は高輝度、高い直進性、波長範囲の広い連続電磁波、さらには波長選択が可能である、などの特徴を有する。このような放射光肺動脈造影による高感度測定方法を用いて肺気腫における末梢循環障害が明らかにできる可能性が示された。また、造影剤濃度減衰曲線の差異を解析することで、腫瘍血管の特異性に着目した新たな微小転移性腫瘍の低侵襲で迅速な早期診断や治療の効果判定に結びつく可能性が示された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は Wistar ラット肺疾患モデルを用いて肺の末梢循環系からの肺気腫及び転移性肺腫瘍の診断や病態の評価を試みたものである。肺組織における eNOS 発現強度と細動脈数および肺胞壁数との有意な相関関係をみとめ、肺気腫再生における血管新生因子の重要性を明らかにした。さらに、HARP 管を組み込んだ放射光血管造影によって肺気腫や転移性肺腫瘍における末梢血管の機能障害を捉えることができる可能性を示した。今後、さらなる検討が必要であるが、将来的に肺の末梢循環を評価できるようになることは、肺疾患の診断や重症度判定、治療とその評価においてこれまでにはない新しい視点を与え、それらの精度向上に寄与する可能性がある。また、放射光血管造影は経静脈的アプローチであり侵襲性の低いことも特徴としてあげられる。よって、本研究は肺気腫や転移性肺癌における微小循環からのアプローチの重要性を明らかにし、肺疾患において微小循環の形態と機能に着目する新しい診断、評価法の今後の展開に向けた研究の基礎となるものであると考えられた。

平成 24 年 3 月 1 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。