


 What's new? 一研究室探訪一
 

信州大学外科学第2教室 心臓血管外科部門

岡田 健次

外科学第2心臓血管外科部門では、大動脈外科を中心とした新しい手術方法の開発、大動脈解離を中心とした大動脈疾患患者の疫学・臨床調査、虚血性心血管疾患に対する再生医療、心移植後拒絶反応の病態解明と治療法の開発などの研究を行っている。特に外科のノウハウを活かし、基礎研究部門では様々な疾患モデルを模した動物モデルを使用した研究を数多く行っている。今回はそのうち科学研究費助成事業などの公的助成をうけ行われている基礎研究を中心に紹介する。

### 1 胸腹部大動脈手術時における腹部臓器至適灌流量についての研究

胸腹部大動脈瘤に対する部分体外循環による人工血管置換術において、腹部分枝の人工灌流による腹部臓器の灌流障害は患者の生命予後を左右する重篤な合併症のひとつである。人工的な灌流がもたらす組織学的影響や至適灌流量を裏付ける基礎実験はほとんどなされておらず、臓器灌流障害を術中に見出し灌流量の制御を行うための有効な方法およびマーカーは未だ確立されていない。また従来腸管虚血のマーカーとされてきた乳酸や各種逸脱酵素は感度・特異度ともに低く、壊死に至らない程度の腸管虚血を早期発見することは困難であった。近年腸型脂肪酸蛋白 (I-FABP) が従来のマーカーに比べて極めて鋭敏に腸管虚血を反映することが見いだされ、術中腸管虚血を反映するバイオマーカーとして注目されている。当科ではブタ腹部臓器人工灌流モデルを開発し、これを用いて実質組織灌流量の制御と、臓器障害の予防を可能とする I-FABP をはじめとしたバイオマーカーの確立を目指している。

### 2 心臓移植後拒絶反応の病態解明と治療法の開発

移植後拒絶反応は、免疫抑制剤の進歩した現在においてもなお、重要な合併症である。当科では心臓移植後拒絶反応について、①動脈硬化病変としての側面、②炎症としての側面、③虚血再灌流傷害の慢性期病変としての側面からアプローチを行い、マウス異所性心移植モデルを用いてその病態解明と新たな治療法の確立を目指している。これまでに Egr-1, KLF5<sup>(\*)</sup> といった動脈硬化巣形成に早期より関わる転写因子群やマトリックスプロテアーゼが慢性拒絶である冠動脈硬化を促進し、これらの因子の制御が慢性拒絶反応を抑制することを見いだした。また、我々は感染を伴わない炎症反応の一形態としての拒絶反応に注目し、NLRP3<sup>(\*)</sup> インフラマソームのアダプター分子である ASC<sup>(\*)</sup> が IL1- $\beta$  とともに心移植後早期より発現し、免疫抑制剤投与によって抑制されることを示した。ASC ノックアウトマウスをレシピエントとした移植では、有意に慢性期の生着が延長されたことより NLRP3 インフラマソームが移植後慢性期の冠動脈硬化に関与しており、移植後慢性拒絶反応における治療標的となりうる可能性が示唆された。虚血再還流の観点からは OGG-1<sup>(\*)</sup> を中心とした DNA 修復酵素が移植後拒絶反応に与える影響の解析を行っている。このように移植後慢性拒絶は複数の因子が複雑に絡み合っているため、多方面からの同時的アプローチによる治療法の開発を目指している。

### 3 組換えエピフィズス菌を用いる疾患部位選択的な新規虚血性疾患治療薬の開発研究

従来の薬物治療や内科的・外科的血行再建では対処できない重症虚血肢や虚血性心筋障害に対し、虚血部位に血管新生因子の遺伝子などを投与することにより血管新生を促進しようとする治療的血管新生の臨床応用が試みられている。しかし、投与遺伝子には標的部位への特異的集積性はないため、投与方法や安全性、有効性の面で制限があるのが現状である。当研究室では、偏性嫌気性菌 *Bifidobacterium longum* 菌 (B. longum 菌) が、全身投与でも虚血部位特異的に集積、増殖し、しかも虚血の改善に伴って消失するという、虚血性疾患治療薬の担体として極めて優れた特質を有することを見だし、アネロファーマサイエンス社との共同研究により、ヒト bFGF<sup>(\*)</sup> 遺伝子およびその発現タンパク遺伝子を組み込んだ組換え B. longum 菌を虚血性心血管疾患治療薬剤 (B.L-bFGF) として開発した。B.L-bFGF は、全身投与によっても虚血部に特異的に集積し、虚血の改善に伴って自然に消失する画期的な薬剤であり、我々はマウス下肢虚血モデルを用いて、この薬剤の有用性と安全性を示してきた。今後臨床応用に向け、前臨床試験を行っていく予定である。

(注) Egr-1; early growth response 1, KLF5; Kruppel-like factor 5, NLRP3; nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3, ASC; Apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, OGG-1; 8-oxoguanine DNA glycosylase, bFGF; basic fibroblast growth factor