

森野茂行 論文内容の要旨

主 論 文

Fibroblast growth factor-2 induces recovery of pulmonary blood flow in canine emphysema models

塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2)はイヌ肺気腫モデルにおいて肺血流量を改善する

森野茂行、中村達雄、鳥羽紀成、高橋 充、櫛引俊宏、田畑泰彦、清水慶彦

CHEST 128(2):920-926, 2005

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：永安 武教授)

【緒 言】

塩基性線維芽細胞増殖因子(FGF-2; fibroblast growth factor-2)は、最も強力な血管新生因子のひとつであり、1974年にウシ下垂体および脳から同定された成長因子である。FGF-2は、種々の組織および臓器において、血管新生、平滑筋細胞成長、創傷治癒、組織修復、造血、神経細胞分化などの多岐にわたる機能を有することが見いだされている。このFGF-2は、呼吸器系臓器においては肺胞上皮細胞、基底膜、細胞外マトリックスに存在し、肺実質および気管支の発生、分化に関与する。またFGF-2は当初より線維芽細胞の増殖を促進する因子として発見されており、線維芽細胞を刺激し増殖させ、組織での線維化作用に深く関与している。今回FGF-2の経気道的投与が、肺気腫により血流の悪化している肺実質組織での血流改善を促し、かつ肺コンプライアンスを改善させ失われた肺弾性能を取り戻し、最終的に低下した呼吸機能を改善することができるのではないかと考え検討を行った。

【対象と方法】

1) 肺気腫モデル

ビーグル成犬を1) Control group、2) FGF (-) group、3) FGF (+) groupの3群に分けた。FGF (-) group、FGF (+) groupに対して肺気腫モデルを作成した。気管内挿管を行った後、気管支鏡を左気管支に挿入した。豚膀胱エラスターゼ50 mgを生理食塩水に溶解し、噴霧カテーテルを末梢気管支まで挿入し、左肺全体に散布した。散布後28日を経過したものを左肺肺気腫モデルとして利用した。右肺を正常肺と考えて比較を行った。

2) FGF-2 気管内投与

FGF-2の作用時間、作用効果を増幅させる目的で、Drag delivery systemであるゼラチンマイクロ粒子を用い、マイクロ粒子カプセル内にFGF-2を封入させた。FGF-2 200 μ gをゼラチンマイクロ粒子に含有させたものを生理食塩水5 mlに攪拌し、FGF (+) groupの左肺に、気管支鏡を使い左肺全体に10回に分けてびまん性に散布した。FGF (-) groupに対しFGF-2を含有しないゼラチンマイクロ粒子のみを気管支鏡を使い経気道的に散布した。

3) 動脈血ガス分析、dynamic MRI

FGF-2による治療前後での変化を評価するため、動脈血液ガス分析、MRIによる相対的血流を測定し比較した。血液ガス分析は全身麻酔下、一定条件 ($\text{FiO}_2= 0.2$, Tidal volume= 18.0 ml / kg, I:E= 1:2, Respiratory rate= 10/ min) の人工呼吸管理下に測定した。MRIにおける肺実質の血流比較の検討は、ビーグル犬を全身麻酔した後、仰臥位で撮影した。右内頸動脈に静脈ルートを確保し、ガドリニウム造影剤を注入した。通常は約3秒後より肺内血管が造影され、造影効果により信号値が高くなる。肺実質において造影後の信号値は、血流量に比例するため、血流量が多い部位ほど高信号を呈する。造影剤を注入後、60秒間の肺実質信号値を連続的に測定しグラフ化した。肺血流量には個体差があるため、左肺信号値を正常の右肺信号値でわった左右比 : Flow volume ratio (Left lung intensity / Right lung intensity) で比較した。組織学的評価は、治療後4週間後に肺組織を摘出し、全肺容積、平均肺胞径 (linear intercept) を測定した。

【結果】

1) Dynamic MRI

ガドリニウム造影剤投与約1秒後に上大静脈が造影され高信号を呈した。5秒後には肺動脈の造影効果が認められ、10秒後に肺実質、20秒後に肺実質から肺静脈、40秒後には大動脈の造影効果が認められた。肺実質での造影効果は、造影剤投与後20秒前後にピークを認めた。(A) Control groupにおいては左肺実質と右肺実質の造影効果に左右差はなかった。(B) FGF (-) group では左肺の造影効果が低下しており、明らかな左右差を認めた。左右差は約15~20秒後に最も強く、左肺の血管陰影の欠損や減衰が認められた。

(C) FGF (+) group においては、低下していた左肺の造影効果が改善してきており、右肺の造影効果に近似していた。Flow volume ratio は Control group では左右信号強度に差はなく 1.00 ± 0.03 であった。FGF (-) group では左肺の信号強度の低下により信号強度比の低下が認められた (0.69 ± 0.05)。FGF (+) group では左肺の信号強度が改善され、右の信号強度に近似してきており信号強度比は 0.89 ± 0.06 であった。

2) 組織学的評価

全肺容積はエラストーゼ気道投与モデルにおいて、Control group に比較すると増大していた。FGF (+) group では、FGF-2の気道投与により増大した体積が縮小し正常化してきているが、FGF (-) group は体積の縮小が認められず悪化したままであった。平均肺胞径 (linear intercept) はエラストーゼ投与による、肺胞壁の破壊、肺実質内の脈管破壊により増大していた。FGF (-) group の平均肺胞径は Control group に比較して有意に増大していたが、FGF (+) group では FGF-2 の気道投与により平均肺胞径が線維化により縮小し Control group に近似していた。しかし FGF (+) group においても、肺胞壁の組織学的再生や、肺胞隔壁の再構築は認めなかった。

【考察】

本研究の結果 FGF-2 の経気道投与が、イヌ肺気腫モデルにおいて血流の悪化している肺実質組織での血流改善を促し、VQ シャントを減少させることにより、動脈血液中の酸素濃度を改善することが推測された。さらにこのモデルにおいて肺容量と平均肺胞径の縮小が認められたことから、FGF-2 のもつ線維化作用が肺気腫により失われた肺弾性能を取り戻し、肺コンプライアンスを正常な状態に近づけていると考えられた。これら2つの機序により、FGF-2 が肺気腫により低下した呼吸機能を改善する可能性が示唆された。