

補助人工心臓に合併する 消化管異形成の発症機序の解明

[1] 組織

代表者：山下 篤

(宮崎大学医学部病理学講座)

対応者：堀内 久徳、山家 智之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

浅田祐士郎 (宮崎大学医学部病理学講座)

研究費：物件費 30 万円

[2] 研究経過

左心補助人工心臓は末期心不全の生命予後や QOL の改善をもたらす画期的治療法として大きく発展しているが、人工心臓装着に伴う合併症が存在するため、その合併症の克服が喫緊の課題となっている。消化管出血は、約 20% と高頻度に発生する合併症の一つであり、止血異常下の消化管血管異形成からの出血が大半と考えられている。止血異常は、人工心臓流路内における非生理的な高ズリ応力下で、止血因子であるフォンウィルブランド因子(VWF) の高分子分画が過剰に分解されることによって生じる後天性フォンウィルブランド症候群による。一方、消化管血管異形成は、粘膜・粘膜下組織に出現する拡張した血管の集簇で構成され、通常径 1 cm 以内の後天的血管病変であるが、この異常血管の発症機序はほとんど解明されていない(図)。適切な動物モデルが存在しないことが研究が進展しないことの主因と考えられる。本共同研究では、未だ確立されていない消化管血管異形成の動物モデルを開発し、それらを用いた異常血管の形態学的解析と発症機序の解明を目的として研究を行った。

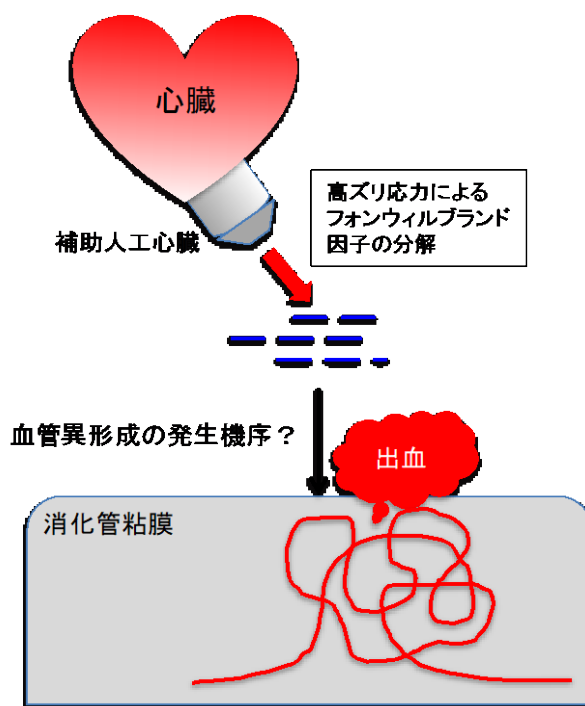


図 後天性フォンウィルブランド症候群に伴う消化管血管異形成の発症機序の解明

以下、研究活動状況の概要を記す。

1. 左心補助人工心臓を装着し 30 日経過したヤギの消化管(東北大学加齢研より提供)を病理学的に解析した。
 2. マウス大動脈縮作モデル(京都大学循環器内科より提供)(大動脈縮窄部で強いズリ応力が生じ、腹部臓器や下肢の血流は低下し、脈圧も減じており、大動脈弁狭窄症に近似する)(対照群、実験群 n=3 ずつ)12 週後に胃から大腸組織を採取し、病理学的に解析した。
- なお、本共同研究を行うにあたり、電話、スカイプ等により 2 ヶ月に一度、計 6 回の研究会議を継続した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、ヤギの腸およそ110cmをホルマリン固定し内腔を観察した。色調変化のある数ミリ大の部位3カ所と肉眼的変化のない部位3カ所を組織学的に評価した。色調変化のある部位では粘膜内や粘膜下に出血を認めるものの異常血管の増生をみとめなかった。今後追加検討を予定している。

第2に、マウス大動脈狭窄モデル12週において、実験群の心重量 ($202 \pm 16\text{g}$, $n=3$) は対照群 ($133 \pm 12\text{g}$, $n=3$) と比較して有意に増加していたが、体重、肝臓重量、腎臓重量、肺重量および、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン値に差を認めなかった。胃から大腸に肉眼的および組織学的な出血を認めず、腸管壁内に異常血管を認めなかった。この週数では貧血や出血を認めておらず、より晩期モデルでの評価が必要と考えられた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、新たな学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。本年度の共同研究では陽性所見がえられなかったため、適切なモデル動物の開発が重要と考えられる。今後普及が予測される左心補助人工心臓の合併症であり、その機序の解明が期待されている。

[4] 成果資料

未発表。