

## O-021 血管新生における rapamycin, cyclosporine の効果—マウス胚性幹細胞由来血管内皮細胞を用いての検討

京都大学大学院 医学研究科 呼吸器外科

近藤 展行, 中村 隆之, 長谷川 誠紀, 和田 洋巳

目的: マウス胚性幹細胞 (ES細胞) 由来の血管内皮細胞培養系に rapamycin, cyclosporine を投与し, 初期血管新生に及ぼす効果を比較検討した。方法: マウス ES細胞を分化誘導して血管内皮前駆細胞を純化しストローマ細胞上で再培養すると血管内皮細胞のコロニーが得られる。このコロニー培養液中に免疫抑制剤 rapamycin 及び cyclosporine (50ng/ml~1000ng/ml) を投与し, 更に3日間培養した。コロニーの増殖度および形態 (細胞骨格, 細胞間結合を含む) の変化について, CD31 (PECAM) による免疫組織染色標本の比較検討を行なった。結果: 非投与群と比較し rapamycin 投与群において, 濃度依存的に血管内皮細胞コロニーの大きさが縮小し, コロニー数も減少した。一方, cyclosporine 投与群では非投与群と同等ないし軽度の増殖傾向が観察された。結語: 免疫抑制剤 rapamycin の血管新生抑制効果が示唆された。また, 分化途上にある血管内皮細胞を用いた当実験系は血管新生における薬剤の効果を検討する上で有用と思われる。尚, 本研究は京都大学大学院医学研究科分子遺伝学 (西川伸一教授) との共同研究である。

## O-022 ラット肺高血圧モデルに対する PPAR $\gamma$ ligand の抑制効果

東北大学 加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野

松田 安史, 星川 康, 鈴木 聡, 岡田 克典,  
田畑 俊治, 菅原 崇史, 遠藤 千頭, 松村 輔二,  
佐藤 雅美, 近藤 丘

プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) は肺高血圧症に対する有力な治療薬である。PGI<sub>2</sub> 合成酵素を遺伝子導入した肺では核内受容体 Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) $\gamma$  が強力に誘導されることから, PGI<sub>2</sub> の作用は PPAR $\gamma$  を介する可能性が示唆される。ラットモノクロタリン (MCT) 肺高血圧に対して, PPAR $\gamma$  を活性化する ligand, pioglitazone (P) 及び troglitazone (T) の効果を検討した。雄 SD ラットに Vehicle (V), P または T 胃内投与 24h 後に MCT または生食を皮下注射した。以後 V, P または T を連日投与した。3w 後, 平均肺動脈圧 (mPAP), (右室) / (左室+中隔) 重量比 [RV / (LV + S)] を測定した。また, MCT 投与 1, 2, 3w 後の肺 PPAR $\gamma$  mRNA 発現量を定量 PCR で測定した。MCT 投与により mPAP および RV / (LV + S) の上昇を認めた。P または T 投与によりこれらは有意に抑制された。MCT 投与 2w 後, 対照群に比し肺 PPAR $\gamma$  遺伝子の発現低下を認めた。PPAR 活性化により肺高血圧が抑制される可能性が示唆される。

## O-023 Perfluorocarbon: FC-77 の消化管内灌流による呼吸補助における至適腸管内圧の実験的検討

岡山大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍・胸部外科

中西 英博, 永廣 格, 小谷 一敏, 大佛 智彦,  
森 秀暁, 安藤 陽夫, 清水 信義

【目的】 Perfluorocarbon は高い酸素溶解度を持つ有機化合物であり, 我々は, これを腸管内に灌流することで体循環血の酸素化が得られることを報告してきた。今回, 消化管内灌流における至適腸管内圧について検討を行った。【方法】 Perfluorocarbon として FC-77 を使用した。ラット低換気モデルにおいて開腹後, 小腸口側端及び肛側端にカニューレを挿入し, リザーバーを間置して回路を作成した。リザーバー内で酸素化した FC-77 を順行性に 4 時間灌流した。腸管内圧を 3 群 (P1: 10mmHg, P2: 20mmHg, P3: 30mmHg, n = 5) にわけ, 左大腿動脈より採血し動脈血ガス分析, 血圧測定を行った。【結果】 P2 群 (還流 4 時間値 PaO<sub>2</sub>: 141 ± 20mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 41 ± 8mmHg) が, P1 群 (PaO<sub>2</sub>: 115 ± 29mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 55 ± 4mmHg), P3 群 (PaO<sub>2</sub>: 109 ± 20mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 48 ± 2mmHg) に比し有意に血液ガス所見の改善を認めた (PaO<sub>2</sub>: p = 0.010, PaCO<sub>2</sub>: p = 0.0003 ANOVA)。血圧は 3 群とも差は認めなかった。【結語】 Perfluorocarbon の腸管内灌流で, 体循環血の酸素化が得られ, その灌流圧は 20mmHg が最適とされた。

## O-024 低栄養によるアミロライド非感受性肺胞水分クリアランスの抑制

金沢医科大学 呼吸器外科

佐久間 勉, 杉田 真, 佐川 元保

目的: 肺手術後に肺傷害が発生すると栄養状態が悪化することがある。そこで低栄養が肺胞上皮細胞を介する肺胞水分再吸収機序に及ぼす影響を研究した。方法: ラットを 5 日間絶食飲水のみにて飼育した。その後肺を摘出しエバンスブルーを含む 5% アルブミン液 (1cc/kg) を肺胞内投与し, 純酸素, 37℃ で肺を膨張させた。1 時間後に注入液を採取し, エバンスブルー濃度の変化より肺胞水分クリアランス値を計算した。さらにグルタミン酸, アミロライド, テルブタリン, サイクリック GMP の影響を検討した。結果: 肺胞水分クリアランスは絶食により 40% 減少し, 再摂食により回復した。減少した肺胞水分クリアランスはアミロライドに反応しない分画であった。テルブタリンにより絶食ラット肺の肺胞水分クリアランスは亢進した。グルタミン酸を経口補給することにより肺胞水分クリアランスは回復した。また, サイクリック GMP 肺胞内投与により, 絶食ラット肺では効果を認めなかったが, グルタミン酸摂取ラットでは肺胞水分クリアランスが亢進した。結語: 低栄養ラットでは Cyclic nucleotid-gated cation channel を介する肺胞水分クリアランスは減少し, グルタミン酸の補給により回復する。