

京都大学	博士 (医学)	氏 名	本山 秀樹
論文題目	Plasmin administration during ex vivo lung perfusion ameliorates lung ischemia-reperfusion injury (体外肺灌流中のプラスミン投与は、肺の虚血再灌流障害を軽減する)		
<p>【背景】ドナー不足は、現在の肺移植医療における喫緊の課題であり、その解決法として、マージナルドナー肺や心停止ドナー肺といった、いわゆる「障害ドナー肺」の使用が開始されている。このような「障害肺」を安全に移植するために、体外でドナー肺を灌流して評価する、Ex Vivo Lung Perfusion (EVLV) が開発された。また、肺の評価だけでなく、EVLV を用いて、肺の機能改善が出来れば、多くのドナー肺が移植可能となる。本研究では、移植に適さないと判断された障害ドナー肺には、血栓が多く存在し、肺の虚血再灌流障害の主な原因となっていることに着目した。ドナー肺に存在する血栓は、血管床の減少による肺血管抵抗の増大などの灌流領域への障害のみならず、血栓領域へ保存液が到達しないことによる障害を引き起こすことが予想される。我々は「ドナー肺に存在する血栓を EVLV 灌流中に溶解することで、肺の虚血再灌流障害を軽減し得る」という仮説をたて、direct fibrinolytic agent である plasmin を用いて実験を行った。</p> <p>【目的】血栓肺障害モデルにおいて EVLV 灌流液中に plasmin を投与し、血栓を溶解することにより、肺の虚血再灌流障害を軽減し得るか否かを、ラット肺 EVLV を用いた、肺の虚血再灌流モデルにて明らかにする。</p> <p>【方法】ラットを control 群(n = 5)、plasmin 群(n = 7)、non-plasmin 群(n = 7) の3群に分けた。plasmin 群と non-plasmin 群では、十分な麻酔後、心停止を導入した。さらに、120 分の温虚血後、肺をフラッシュして心肺ブロックを摘出し、ラット EVLV に接続し、40 分間の空気による換気および Steen 液を用いて灌流を行った。灌流液中の fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) を投与後 10 分で測定した。また、肺血管抵抗、動肺コンプライアンス、肺酸素化、肺重量を経時的に計測した。plasmin 群では、EVLV 開始時に plasmin を Steen 液に混合して投与し、non-plasmin 群では、Steen 液のみを投与した。EVLV 終了後に、90 分の冷虚血保存を行った後、再度、ラット EVLV システムにて、ラット血液を用いて、再灌流を 80 分間行い、種々の生理学的データを経時的に計測した。最後に、再灌流後の生理学的データおよび肺の病理所見を評価した。control 群では、肺をフラッシュした後、EVLV を施行せずに、ラット血液による灌流のみを行い、評価した。</p> <p>【結果】EVLV 灌流液中の FDP 値は plasmin 投与群で有意に高値であり、フィブリン化血栓の溶解が示された(p < 0.01)。EVLV 中の肺血管抵抗は plasmin 群で有意に低値を示した(p < 0.01)。動肺コンプライアンスは plasmin 群で高値を維持した(p < 0.01)。肺水腫を表す肺重量の増加は non-plasmin 群で上昇がみられたが、plasmin 群では上昇はみられなかった(p < 0.001)。肺の酸素化は plasmin 群で良好であった(p < 0.05)。血液での再灌流後のデータは、EVLV 中のデータを反映していた。肺血管抵抗と肺の酸素化は EVLV 中と再灌流中で正の相関がみられた(R = 0.64, R = 0.56)。しかし、動肺コンプライアンスでは相関がみられなかった(p = 0.08)。病理所見では non-plasmin 群では血栓の残存と一本鎖 DNA 染色で apoptosis 細胞が多数みられ、caspase 3/7 activity も有意に高値を示した(p < 0.001)。一方、plasmin 群では血栓の残存および apoptosis 細胞は少なく、比較的正常な組織が保たれていた。</p> <p>caspase 3/7 活性は有意に抑制され、plasmin による虚血再灌流障害軽減効果が確認できた。</p> <p>【結論】 plasmin を EVLV 灌流液中に投与することによりドナー肺中の血栓を溶解させ、虚血再灌流障害を改善することが可能である。</p>			

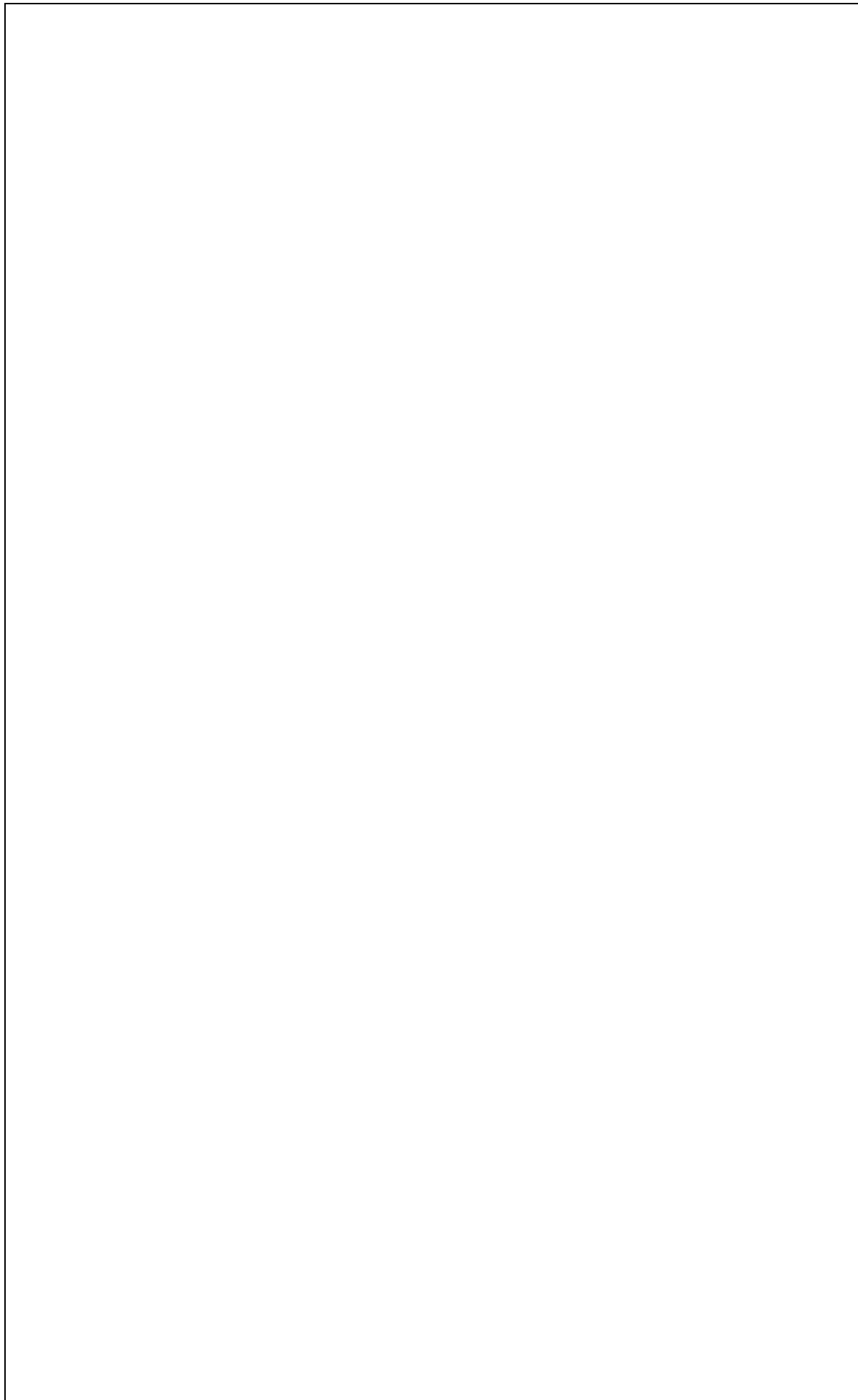
(論文審査の結果の要旨)

肺移植におけるドナー不足の解決策として、ドナーとしての基準を満たさない「障害ドナー肺」の利用が重要である。申請者らは、「障害ドナー肺」には血栓が多く存在することに着目し、「ドナー肺に存在する血栓を Ex Vivo Lung Perfusion (EVLV) 中に溶解することで、肺の虚血再灌流障害を軽減し得る」という仮説をたて研究を行った。まず、血栓によるラット肺障害モデルを作成し、ラット EVLV 灌流中に plasmin を投与し fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) や生理学的データの測定を行った。投与群では、灌流液中の有意な FDP の上昇がみられ、肺血管抵抗は有意に低下していた。次に、90 分の冷虚血保存後、80 分間再灌流したところ、肺血管抵抗、肺コンプライアンス、肺の酸素化において、plasmin 投与群が非投与群より良好で、肺水腫の進行も抑制された。再灌流後の病理所見では、plasmin 投与群はアポトーシス細胞が少なく、caspase 3/7 activity も抑制されていた。さらに、血栓障害肺において、EVLV 中の肺血管抵抗は再灌流後の肺血管抵抗と相関し、再灌流後の肺の状態を予測し得る因子として有用である可能性が示唆された。

以上の研究は「障害ドナー肺」の治療法の開発に貢献し、臨床肺移植におけるドナー不足の解決に寄与することが期待される。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 27 年 3 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。



要旨公開可能日： 年 月 日 以降