

氏 名	陳 豊 史
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	論 医 博 第 1929 号
学位授与の日付	平 成 19 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Protective effect of a nebulized β_2 -adrenoreceptor agonist in warm ischemic-reperfused rat lungs (温虚血後再灌流したラット肺における、 β_2 アドレナリン受容体アゴニスト吸入の保護効果)
論文調査委員	(主 査) 教 授 乾 賢 一 教 授 福 田 和 彦 教 授 三 嶋 理 晃

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】ドナー不足は、現在の肺移植医療が抱える最大の問題のひとつである。その打開策として、心停止ドナー肺を用いた肺移植が最も現実的と考えられているが、心停止後の温虚血による肺傷害の存在が、心停止ドナーからの肺移植の臨床普及において、大きな障壁となっている。したがって、心停止ドナー肺を扱う上で、温虚血再灌流傷害の制御が最も重要と考えられる。また、心停止は循環停止であり、心停止後の薬剤の経静脈投与は極めて困難である。しかし、呼吸という機能を持つ肺には経気道投与（吸入）という肺に特異な手段が存在する。Salmeterol xinafoate (SLM) は、長期作用型 β_2 受容体アゴニストで、喘息・肺気腫の臨床で汎用されている気管支拡張剤である。SLM は、細胞内 cAMP レベルを上昇させることが知られている。そこで、「温虚血中に SLM を吸入投与することで、虚血によって低下する肺内 cAMP レベルを維持することで、肺の温虚血再灌流傷害を緩和し得る」という仮説をたてた。

【目的】まず、温虚血中の SLM 吸入が肺組織中の cAMP レベルを維持するかを検討し、次に、虚血再灌流傷害を軽減するかを、rat 肺 ex vivo 灌流モデルを用いて検討した。

【方法】体重300gのLewis ratを用いて二種の実験を行った。実験1. ratを十分な麻酔下に失血死させた後、肺血管床を温生食でフラッシュした。心肺ブロックを摘出し、37度のchamber内で換気は継続したまま温虚血とした。心肺ブロック摘出時および温虚血後の肺組織中cAMP濃度を測定し、SLM群(n=5, 温虚血の最初の10分のみSLM吸入)、Control群(n=5, 溶媒のみ吸入)の2群で比較した。実験2. 肺機能評価の目的で、別のratで、深麻酔下に気管切開を行い肺動静脈にカニューレーションした後、心肺ブロックを摘出し、rat ex vivo 灌流モデルに接続した。温虚血55分後に実験肺を60分間再灌流した。SLM群(n=8, 温虚血の最初の10分のみSLM吸入)、Control群(n=8, 溶媒のみ吸入)の2群に加え、sham群(無虚血群)を評価した。再灌流中の生理学的データを経時的に測定した。再灌流後の肺組織中のcAMP濃度、肺内エネルギーレベル、Myeloperoxidase活性を測定した。

【結果】実験1では、温虚血1時間後、Control群では肺組織中のcAMP濃度が低下したが、SLM群では増加した(p<0.01)。実験2では、再灌流を通じて、SLM群では、Control群よりも肺のシャント率および肺血管抵抗は低値であった(p<0.01)。また、Control群では、肺重量の増加、すなわち浮腫を認めたが、SLM群では肺浮腫が抑制された(p<0.05)。SLM吸入は60分の再灌流終了時においても肺組織中cAMP濃度を上昇させた(p<0.05)。肺のエネルギーレベルについては、SLM群とControl群で差がなかったが、Myeloperoxidase活性はSLM群で有意に低値であった。

【結論】温虚血中のSLM吸入は肺組織中のcAMPレベルを維持し、虚血再灌流傷害を軽減した。Salmeterol xinafoate吸入が心停止肺移植のドナー肺保護に有用である可能性が示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

現在の肺移植医療が抱える問題のひとつであるドナー不足の打開策として、心停止ドナー肺の使用がある。心停止ドナー

肺を扱う上で、温虚血再灌流傷害の制御が最も重要である。また、心停止は循環停止で、心停止後の薬剤の経静脈投与は極めて困難である。Salmeterol xinafoate (SLM) は、 β_2 受容体アゴニストで細胞内cAMPレベルを上昇させる。そこで、申請者らは、「温虚血中にSLMを吸入投与することで、虚血によって低下する肺内cAMPレベルを維持することで、肺の温虚血再灌流傷害を緩和し得る」という仮説をたて実験を行った。まず、温虚血中のSLM吸入が肺組織中のcAMPレベルを維持するかを検討し（実験1）、次に、虚血再灌流傷害を軽減するかを、rat肺 ex vivo 灌流モデルを用いて検討した（実験2）。実験1では、温虚血1時間後、Control群では肺組織中のcAMP濃度が低下したが、SLM吸入群では増加した。実験2では、再灌流を通じて、SLM吸入群では、Control群よりも肺のシャント率および肺血管抵抗は低値であった。また、SLM吸入では肺浮腫が抑制された。SLM吸入は60分の再灌流終了時においても肺組織中cAMP濃度を上昇させた。結論として、温虚血中のSLM吸入は肺組織中のcAMPレベルを維持し、虚血再灌流傷害を軽減した。

以上の研究は、温虚血中のドナー肺保護の手法の開発およびその機序の解明に貢献し、心停止肺移植の臨床応用におけるドナー肺保護に寄与するところが大きい。

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19年3月15日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。