

京都大学	博士（医学）	氏 名	阪本 仁
論文題目	The effect of β -2 adrenoreceptor agonist inhalation on lungs donated after cardiac death in a canine lung transplantation model (イヌ肺移植モデルにおける心停止ドナー肺に対する β 2 アドレナリン受容体刺激剤吸入の効果)		
(論文内容の要旨)			
移植患者の待機期間の長期化や死亡の原因の一つとしてドナー臓器不足が挙げられる。心停止ドナーからの臓器提供を行うことが一つの解決方法となりうる。しかし、心停止においては温虚血とそれに伴う虚血再灌流障害が不可避である。一方、肺は他の臓器と異なり、気道からの換気により酸素を、さらに気道からの吸入により臓器保護作用のある薬剤を投与する事が可能で、その薬剤の1つとしてβ-2アドレナリン受容体刺激剤があげられ、肺水腫や虚血再灌流障害を軽減する報告がされている。 一実験につき、ビーグル犬を2頭（ドナー、レシピエント）用いた。ドナー犬は塩化カリウムの静脈注射を用いて心停止を導入し、室温に240分間置いた後、60分間の純酸素換気にβ-2アドレナリン受容体刺激剤吸入（プロカテロール吸入液（350 μg））を併用したβ-2群（n = 5）と60分間の純酸素換気と吸入液の溶媒のみの吸入を併用したコントロール群（n = 6）に分けた。心停止300分後に肺動静脈から臓器保存液（ET-Kyoto液）によるフラッシュを行い心肺ブロックを摘出した（冷虚血120分）。レシピエント犬は大腿静脈にスワングアンツカテーテルおよび大腿動脈に動脈圧および血液採取用のカテーテルを留置した。左肺全摘を行った後にドナー左肺を移植した。移植した左肺のみの機能を測定するため、再灌流60分後に前もってテーピングした右肺動脈をターニケットにより閉塞させ、再灌流240分まで肺機能を測定した。 ドナーでは換気および吸入の前後において、β-2群では肺組織中のATPおよびcAMPの有意な上昇を認めた（p = 0.027, 0.045）。レシピエントはコントロール群のうち1例が移植肺機能不全により死亡したが、β-2群では全5例が生存した。再灌流240分後のPaO2(FiO2 1.0)は、β-2群が526.8 $\pm$ 130.2 mmHg, コントロール群では112.8 $\pm$ 87.3 mmHgであった。再灌流を通じてPaO2および動的肺コンプライアンスがコントロール群と比べβ-2群において有意に高かった（p < 0.001, p = 0.013）。再灌流240分後の肺の肉眼所見ではβ-2群と比較してコントロール群において斑状に暗赤色を示した。再灌流後の組織学的所見では、H.E染色で、コントロール群において、肺胞出血や炎症所見が高度であった。ナフトールAS-D染色では多核白血球がβ-2群と比較してコントロール群において有意に増加していた（p < 0.001）。再灌流240分後の肺組織中のATP, TAN(= ATP + ADP + AMP)がコントロール群と比べβ-2群において有意に増加していた（p = 0.012, p = 0.027）。さらに、再灌流240分後の肺組織中のMyeloperoxidase activityおよび血清中のTNF-αがβ-2群と比較してコントロール群において有意に増加していた（p = 0.0058, p = 0.017）。 以上の結果より、イヌ肺移植モデルにおいて、心停止後4時間経過したドナー肺に、β-2アドレナリン受容体刺激剤吸入を行うことにより、虚血再灌流障害が軽減されることが示唆された。また、その機序として、β-2アドレナリン受容体刺激剤の吸入により、肺内のcAMPやATPが増加することが示された。このことが、肺移植後のドナー肺において、血管透過性を抑制し肺水腫を軽減すること、また、肺細胞の生存率を増加(ATPとTANを増加)させること、虚血再灌流障害に関連した白血球浸潤を軽減すること、TNF-αを介した炎症反応を軽減することにつながったと考察された。			

(論文審査の結果の要旨) 肺移植医療が抱える問題のひとつであるドナー不足に対する打開策として心停止ドナーの使用があるが、温虚血とそれに伴う虚血再灌流障害が不可避である。肺は気道からの吸入により臓器保護作用のある薬剤を投与する事が可能である。本研究ではイヌ肺移植モデルにおける心停止ドナー肺（240 分間の温虚血）に対するβ 2アドレナリン受容体刺激剤吸入（臓器摘出前 60 分間）の効果が検討された。ドナーでは吸入の前後において、β-2 群では肺組織中の ATP および cAMP の有意な上昇を認めた。レシピエントでは再灌流（240 分）を通じて PaO2 および動的肺コンプライアンスがコントロール群と比べβ-2 群において有意に高かった。再灌流 240 分後の肺の肉眼所見ではβ-2 群と比較してコントロール群において斑状に暗赤色を示し、組織学的所見では、H.E 染色で、コントロール群において、肺胞出血や炎症所見が高度であった。ナフトール AS-D 染色では多核白血球がβ-2 群と比較してコントロール群において有意に増加していた。再灌流 240 分後の肺組織中の ATP, TAN がコントロール群と比べβ-2 群において有意に増加していた。さらに、肺組織中の MPO 活性および血清中の TNF-α がβ-2 群と比較してコントロール群において有意に増加していた。結論として、心停止ドナー肺への温虚血中のβ-2 アドレナリン受容体刺激剤吸入は、虚血再灌流障害を軽減した。 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、今後の心停止ドナー肺保護に寄与し得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26年3月18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。
