

京都大学	博士 (医学)	氏名	齊藤正男
論文題目	Pirfenidone alleviates lung ischemia-reperfusion injury in a rat model (ピルフェニドンは肺虚血再灌流障害を軽減する)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>背景</p> <p>終末期呼吸器疾患において肺移植は唯一の治療手段であるが、移植後の成績は心臓や腎臓などの他の臓器移植と比較し低値である。その原因としては、急性期の初期移植肺機能不全や急性拒絶反応および、慢性期の慢性拒絶反応や感染症があげられる。初期移植肺機能不全の主な原因は虚血再灌流障害であることが知られており、この肺虚血再灌流障害を軽減することで、その後に引き続く慢性拒絶を減らすことができることもわかっており、急性期の肺虚血再灌流障害抑制は喫緊の課題である。</p> <p>Pirfenidone は抗線維化薬として、特発性間質性肺炎の治療に用いられているが、その他に様々な病態で、抗炎症作用・抗酸化作用を有することが報告されている。今回我々は肺における虚血再灌流障害に対する Pirfenidone の有効性を検討した。</p> <p>方法</p> <p>Lewis ラット(11 週齢、雄)を、Sham 群、温虚血群、Pirfenidone (PFD) 群の 3 群にわけた(n=5, 10, 10)。Sham 群は開胸のみで 210 分の灌流を行い、温虚血群および PFD 群では 90 分の左肺門クランプにて温虚血を誘導し、その後クランプを開放し 120 分の再灌流を行った。PFD 群は肺門クランプの 30 分前に Pirfenidone (300mg/kg) を経口投与した。再灌流後 120 分経過時に、動脈血液ガス分析、肺機能検査を行い、犠牲死させた後、肺組織を乾湿重量比、生化学検査、組織学的評価に用いた。</p> <p>結果</p> <p>Sham 群に対して温虚血群では動的肺コンプライアンスおよび血中酸素分圧が低下していたが、PFD 群は温虚血群と比較し有意に良好であった (p<0.01, p<0.05)。湿乾重量比も同様の結果で、Sham 群に比べ温虚血群で増加していたが、PFD 群では温虚血群より有意に小さかった (p<0.05)。また、組織学的検査においても PFD 群は温虚血群に比べ、血管周囲の浮腫が軽減されており、好中球の浸潤も軽減されていた。Real Time PCR 法を用いた炎症性メディエータの mRNA の発現量は温虚血群に比べ PFD 群で軽減されており、NF-κB mRNA の発現も抑制されていた。</p> <p>結論</p> <p>Pirfenidone はラットを用いた肺虚血再灌流障害モデルにおいて、肺水腫の軽減および抗炎症作用を通じた障害抑制効果を認めた。Pirfenidone は肺虚血再灌流障害の新たな治療の選択肢となり得る。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

肺移植において虚血再灌流障害を軽減することが、急性期の死亡率および慢性期の拒絶を減少させるために重要である。Pirfenidone は抗線維化作用をもち、特発性肺線維症の治療薬であるが、抗炎症効果も併せ持っていることが報告されている。これまでに、肝臓や小腸等に対して Pirfenidone が虚血再灌流障害を軽減することが示されている。今回、新たに Pirfenidone が肺における虚血再灌流障害に対しても軽減すると仮説をたて、本研究を行った。虚血再灌流障害のモデルとしてラット肺門クランプモデルを選択した。温虚血を 90 分、再灌流時間を 120 分と設定し、Pirfenidone もしくは対照溶媒を温虚血導入の 30 分前に経口投与した。気道内圧および動肺コンプライアンス、湿乾重量比は対照群と比較し Pirfenidone 群で有意に改善しており障害抑制効果が示唆された。また、Pirfenidone 群では病理組織学的に好中球の浸潤が軽減されており、肺組織中の炎症性メディエータの mRNA の発現量も軽減されていた。結論として、Pirfenidone は肺における虚血再灌流障害を軽減すると考えられる。

以上の研究は肺の虚血再灌流障害を軽減する治療法の開発に貢献し、肺移植における予後改善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 30 年 12 月 26 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