

氏 名	中 村 隆 之
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2070 号
学位授与の日付	平 成 11 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Dibutyl cAMP attenuates lung injury caused by cold preservation and ischemia-reperfusion. (Dibutyl cAMP による肺冷保存虚血再灌流傷害の抑制) (主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 田 中 紘 一 教 授 泉 孝 英 教 授 人 見 滋 樹

論 文 内 容 の 要 旨

[背景]

肺移植は末期呼吸不全に対する治療手段として確立しているが、臨床的な肺保存限界は10時間未満である。冷保存・虚血再灌流に伴う傷害の制御は、肺移植に伴う最大の問題であるドナー不足を緩和し手術成績の向上につながるものである。

Dibutyl cAMP (db-cAMP) は細胞膜透過性のcAMP analogueであり、細胞内に入った後にcAMPに変化し細胞内のセカンドメッセンジャーとして様々な作用をもたらす。このうち血管内皮に対しては、透過性の抑制、血管平滑筋弛緩、白血球の付着や凝固系活性化の抑制などの機序により保護作用をもたらす。本研究では体外循環式(ex vivo) ラット肺灌流モデルを用いて、肺の冷保存・虚血再灌流傷害に対するdb-cAMPの効果を検討した。

[対象と方法]

実験には体重300gの雄ルイスラットを使用した。保存液へのdb-cAMPの添加と冷虚血(4℃, 15時間)の有無により、ラットは3群(各群実験数6)に分けられた。Fresh群ではET-Kyoto液でラット肺血管床をフラッシュしたのち心肺ブロックを摘出し、直ちに左肺を60分間再灌流した。ET-Kyoto液は京都大学胸部疾患研究所胸部外科学教室・補助臓器学教室で開発された臓器保存液であり、非還元性二糖類トレハロース、細胞外液型電解質組成、膠質浸透圧物質ハイドロキシエチルスターチを特徴とする。ET-Kyoto液の優れた有効性は20時間犬肺保存においてすでに誌上報告されている。

Control群ではET-Kyoto液で、Db-cAMP群ではET-Kyoto液+dibutyl cAMP (2 mM) でそれぞれ肺血管床をフラッシュし、心肺ブロックを4℃で15時間浸漬保存した後、再灌流を行った。再灌流は100%O₂換気下にex vivoラット肺灌流モデルを用いて60分間行った。回路灌流血液は低O₂混合ガスで換気される脱酸素化肺で静脈血化されたのち保存肺を灌流し酸素化された後、再び脱酸素化肺へと戻された。統計学的検討はANOVA及びScheffeの多群間比較を用い、危険率5%以下をもって有意差とみなした。また、データは平均値±標準偏差で示す。

[結果]

Db-cAMP群の肺シャント率は再灌流開始10, 60分後にそれぞれ 4.0 ± 1.6 , 3.4 ± 1.2 (%)であった。これはFresh群(5.7 ± 1.7 , 4.5 ± 1.2 %)と同等であり、Control群(27.8 ± 13.8 , 46.8 ± 30.8 %)に比べ有意($p < 0.01$)に低値であった。Db-cAMP群の最高気道内圧は再灌流開始10, 60分後にそれぞれ 10.5 ± 0.7 , 11.8 ± 0.6 (mmHg)であった。これはFresh群(9.3 ± 1.4 , 10.8 ± 0.9 mmHg)のそれと同等でありControl群(18.6 ± 5.7 , 21.8 ± 9.4 mmHg)に比べ有意($p < 0.05$)に低値であった。肺水腫の指標となる再灌流終了時の肺湿乾重量比はFresh群: 5.45 ± 0.23 , Control群: 14.20 ± 3.43 , Db-cAMP群: 5.99 ± 1.50 であ

り、Db-cAMP群、Fresh群でControl群に比べ有意 ($p < 0.01$) に低値であった。透過型電子顕微鏡所見ではDb-cAMP群において肺保存後の血管内皮細胞傷害の抑制が認められた。

[結論]

冷保存・虚血再灌流に伴う肺傷害をDibutylryl cyclic adenosine monophosphateが有効に抑制することが明らかになった。さらに、その機序の少なくとも一部は血管内皮保護作用によることが示された。

論文審査の結果の要旨

臨床移植での肺保存限界は10時間未満と短く、冷保存・虚血再灌流に伴う肺傷害の制御はドナー不足緩和と手術成績向上をもたらす。Dibutylryl cyclic adenosine monophosphate (db-cAMP) は細胞内でcAMPに変化し血管内皮保護作用を示す。本研究では肺冷保存・虚血再灌流傷害に対するdb-cAMPの効果を検討した。

ルイスラットを3群(各群実験数6)に分けた。Fresh群では臓器保存液(ET-Kyoto液)でラット肺をフラッシュ後、直ちに左肺を再灌流した。Control群ではET-Kyoto液で肺をフラッシュし、4℃で15時間保存後、再灌流を行った。Db-cAMP群ではET-Kyoto液にdb-cAMPを加え、Control群と同様に保存・再灌流を行った。再灌流は体外循環式肺モデルを用い60分間行った。

再灌流中の肺シャント率、最高気道内圧および再灌流終了時の肺湿乾重量比はDb-cAMP群、Fresh群でControl群に比べ有意に低値であり、透過電子顕微鏡所見ではControl群において認められた保存後の血管内皮細胞傷害がDb-cAMP群で抑制された。

以上より冷保存・虚血再灌流に伴う肺傷害をdb-cAMPが抑制し、少なくともその一部は血管内皮保護作用によることが示された。

以上の研究は冷保存に伴う肺傷害の解明に貢献し臓器保存法の改善に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値ありと認める。

なお、本学位申請者は、平成10年11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。