京都大学	博士（　医　　学　）	氏　名	青山　晃博
論文題目	Post-ischemic Infusion of Atrial Natriuretic Peptide Attenuates Warm Ischemia-Reperfusion Injury in Rat Lung （虚血後の心房性ナトリウム利尿ペプチドの投与はラット肺において温虚血再灌流傷害を抑制する）		

（論文内容の要旨）

背景：臓器移植、特に肺移植においてドナー臓器の不足は深刻な問題であるため、生体肺移植やマージナルドナー肺の積極的な利用が行われているが、ドナー不足の問題を解決するに至っていない。海外では、心停止後ドナー肺が臨床肺移植に利用され始めている。 心停止後ドナー肺は、循環停止による温虚血肺傷害が避けられないため、温虚血再灌流傷害の制御が極めて重要となる。 心停止後には循環停止のため、薬剤の経血管的投与は困難であり、また心停止前に臓器保護を目的とした薬剤の投与は倫理的制約がある。心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は容量負荷や低酸素刺激により心房から分泌されるホルモンで、 グアニル酸シクラーゼを活性化し cGMP を増加させる。 虚血前の ANP の投与は心臓、肝臓、腎臓の再灌流傷害を抑制することが知られている。本研究において、温虚血に曝露された肺を再灌流する際に ANP を投与し、再灌流傷害が抑制されるかを検討した。

方法：ラット肺 ex vivo 灌流モデルを用いた。このモデルでは、摘出したラット肺を一定の温度で換気・灌流し、回路圧・灌流量・気道内圧・換気量・肺の重量変化を経時的にモニターすることが可能である。 ラットを深麻酔下に気管切開を行い、肺動脈、左房にカニュレーションした後、心肺ブロックを摘出し、人工胸郭内にて陰圧換気し、希釈血液を用い 37℃にて灌流した。温虚血は 60 分間、再灌流は 60 分間行った。 血管抵抗・気道抵抗・重量増加（肺浮腫の指標）・灌流液中酸素分圧・二酸化炭素分圧、再灌流後の肺組織中の cGMP、組織学的肺傷害、一本鎖 DNA 陽性細胞数を比較した。

結果：コントロール群で再灌流後、有意に血管抵抗と肺重量が上昇し、酸素化能が低下した。ANP 群では、これらの傷害が有意に軽減された。また ANP 群における肺組織中 cGMP レベルは他の群に比し、有意に高かった。組織学的に ANP 群における組織学的傷害、一本鎖 DNA 陽性細胞は、コントロール群に比し、有意に少なかった。

結論と考察：ラット肺 ex vivo 灌流モデルにおいて、温虚血後、再灌流開始時に ANP を投与することにより、肺組織中の cGMP が上昇し、再灌流傷害が軽減された。種々の薬剤は、虚血前の投与により再灌流傷害を軽減することが知られているが、心臓死前の薬剤投与は倫理的な制約を受ける可能性がある。一方、本実験で用いられた薬剤の再灌流時の投与は倫理的にも問題がなく、手技的にも容易であり、臨床心臓死ドナー肺移植に応用可能と考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

本論文の背景には脳死肺移植における深刻なドナー不足があり、その解決策の一つとして心停止後の臓器提供が注目を集めている。本論文の研究目的は、心停止後臓器提供では避けられない温虚血再灌流傷害の軽減である。 心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)は急性心不全に対して広く臨床利用されている薬剤で、肺以外の臓器での冷虚血、温虚血に対する保護効果が報告されている。倫理的制約のため心停止前に臓器保護目的の薬物を投与することは困難であり、また、心停止後では薬物の血管内投与の効果は不確実である。このため再灌流時に ANP を灌流液に付加し肺保護効果について検討した。

ラット肺 ex vivo 灌流装置を用いて 60 分間の温虚血（循環停止）後に 60 分間の再灌流を行った。再灌流時に灌流液に生理食塩水を付加した Control 群に比べて、ANP を付加した群では再灌流後の肺血管抵抗の増加、肺水腫の発生を有意に抑制した。また、ANP 群の 再灌流後肺組織では cGMP が有意に上昇し、組織障害、アポトーシスが有意に抑制され、再灌流時の ANP 投与が肺温虚血再灌流傷害を軽減することが示された。

これまで虚血前の ANP 投与の腎、心、肝における臓器保護効果が報告されているが、本研究は温虚血後の投与により組織での cGMP を上昇させ肺傷害抑制効果を薬理学的、組織学的に証明した最初の論文である。

以上の研究は温虚血から肺を保護することに貢献し、心停止後臓器移植の発展に寄与するところが多い。したがって本論文は博士（医学）の学位論文としての価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 3 月 16 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