

氏 名	陳 慶
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2698 号
学位授与の日付	平 成 16 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	A Novel Sialyl Lewis ^x Analogue Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbit Lung (新しい Sialyl Lewis ^x Analogue は免肺虚血再灌流傷害を軽減する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 北 徹 教 授 三 嶋 理 晃 教 授 和 田 洋 巳

論 文 内 容 の 要 旨

目的：肺移植の際に、虚血再灌流傷害が原因となって、術後早期に移植肺が機能不全に陥ることがある。この虚血再灌流傷害の要因の一つに白血球と血管内皮細胞との相互作用が挙げられる。白血球は細胞接着分子であるセレクトリンを介して、血管内皮細胞と接着した後、組織内に浸潤して、活性酸素や蛋白分解酵素などを放出し、組織に障害を与える。セレクトリンは、白血球の血管内皮細胞表面への初期接着、いわゆるローリングに関与する接着分子であり、sialyl Lewis^xなどをリガンドとする。これらリガンドに対する抗体や、可溶性リガンドを用いて、接着経路をブロックすることにより、白血球の血管内皮への接着が阻止される可能性がある。本研究では、セレクトリンリガンドである sialyl Lewis^x analogue (OJ-R9545) が、白血球と血管内皮細胞との相互作用を抑制することにより、肺虚血再灌流傷害を軽減するかどうかについて検討した。

対象と方法：日本白兔（体重3.0kgから3.7kg）を用いて、両側開胸下に、肺門部を剥離後、動脈血液ガスと最高気道内圧を測定した。肺は虚脱した状態で左肺門部をゴムクリップで110分間クランプした後、クランプを解除し、90分間再灌流を行った。実験群はOJ-R9545投与の有無により、投与群と非投与群にわけた。投与群（n=6）ではOJ-R9545を10mg/kg、非投与群（n=6）とsham群（n=3）ではその溶媒のみを再灌流10分前から再灌流後60分までの計70分間かけて投与した。再灌流後10, 30, 60, 90分に動脈血液ガスと最高気道内圧を測定した。測定時には右肺門部を5分間クランプ後、左肺機能を評価した。再灌流終了後、肺湿乾重量比（W/D ratio）を測定した。さらに、白血球浸潤のマーカーとして、肺組織中のmyeloperoxidase (MPO) 活性と肺組織中の白血球数を測定した。

結果：動脈血酸素分圧は再灌流後30分に投与群では 461.0 ± 33.9 mmHgであり、比投与群では 193.9 ± 57.8 mmHgであった（ $P < 0.05$ ）。再灌流後60分、90分に投与群では 427.3 ± 9.4 mmHg, 392.9 ± 30.5 mmHgであり、非投与群（ 147.9 ± 62.8 mmHg, 124.3 ± 56.5 mmHg）に比べ有意に高値を示した（ $P < 0.01$ ）。投与群の W/D ratio は 8.21 ± 1.0 であり、非投与群（ 10.78 ± 0.25 ）に比べ有意に低値を示した（ $P < 0.05$ ）。肺組織中MPO活性は投与群では（ 27.45 ± 4.13 U/g tissue protein）、非投与群（ 13.02 ± 2.49 U/g tissue protein）に比べ有意に低値を示した（ $P < 0.05$ ）。また、肺組織に浸潤する白血球数平均値は投与群では非投与群より有意に低値であった（ 2.6 ± 0.4 個/高倍視野と 13.2 ± 2.3 個/高倍視野, $P < 0.01$ ）。

結論：日本白兔 in vivo モデルを用いて、肺虚血再灌流傷害に対するセレクトリンリガンドであるOJ-R9545の効果を検討し、以下の結論を得た。

1. 肺虚血再灌流傷害に対して、OJ-R9545は酸素化能の低下を軽減し、肺機能を改善した。
2. 肺組織中のMPO活性と肺組織に浸潤する白血球数の結果から、OJ-R9545は肺内への白血球浸潤を抑制することにより、虚血再灌流傷害を軽減することが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

肺移植の際に虚血再灌流傷害が原因となって、術後早期に移植肺が機能不全に陥ることがある。虚血再灌流傷害の要因の

一つに白血球と血管内皮細胞との相互作用が挙げられる。白血球は細胞接着分子であるセレクチンを介して、血管内皮細胞と接着した後、組織内に浸潤して、活性酸素や蛋白分解酵素などを放出し、組織に傷害を与える。セレクチンリガンドである sialyl Lewis^x に対する可溶性リガンドを用いて、接着経路をブロックすることにより、白血球の血管内皮への接着が阻止される可能性がある。本研究では、sialyl Lewis^x analogue である OJ-R9545 が肺虚血再灌流傷害を軽減するかどうかについて検討した。日本白兔を用いて、左肺門部を110分間クランプした後、クランプを解除し、90分間再灌流を行った。実験群は3群とした。OJ-R9545 投与の有無により、投与群と非投与群にわけ、また sham 群では左肺門部をクランプせず、両側換気を行った。投与群では OJ-R9545 を10mg/kg、非投与群ではその溶媒のみを再灌流前10分から再灌流後60分まで投与した。その結果、肺虚血再灌流後、OJ-R9545 の投与によって、動脈血酸素分圧の有意に改善されました。また、肺水腫、肺組織中 MPO 活性および肺組織中への白血球浸潤が有意に減少されました。結論として、セレクチン blocking 作用のある OJ-R9545 は肺虚血再灌流傷害軽減に有効であった。その機序として、肺内への白血球浸潤の抑制が示された。

以上の研究は肺虚血再灌流傷害の解明に貢献し肺移植に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成16年1月19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。