

|           |                                                                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名       | ふじ 藤 本 やす 康 ひろ 弘                                                                                       |
| 学位(専攻分野)  | 博 士 (医 学)                                                                                              |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 2527 号                                                                                           |
| 学位授与の日付   | 平 成 14 年 7 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    | Defining the Role of a Tailored Luminal Solution for Small Bowel Preservation<br>(小腸臓器保存における管腔内保存液の役割) |
| 論文調査委員    | (主 査)<br>教 授 山 岡 義 生      教 授 今 村 正 之      教 授 田 中 紘 一                                                 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

アミノ酸管腔内投与の小腸保存に与える影響

目的：小腸不全の治療に小腸移植が用いられるようになってきているが、その成績は他の臓器移植に劣る。現在の臨床臓器移植では小腸はドナーから摘出される時、UW 液で他の腹部臓器とともに灌流を受け、10時間程度まで保存可能とされている。保存障害を軽減することによって、拒絶や移植後の bacterial translocation が低減できるのではないかと考え、1) 従来の UW 液の改良、2) 従来の UW 液に加えて新たな保存液の管腔内投与、の2点につき検討した。

方法：SD ラットを用い、二通りの方法で小腸を灌流、摘出。

- 1) 次の三つの灌流液で血管内から灌流、摘出、保存：UW, UWG (UW + glutamine), UWGB (UW + glutamine + BES (buffer))
- 2) 小腸を UW 液で血管内から灌流後、摘出。管腔内を次の二つの保存液で灌流し、UW 液内に保存：AA, (19種のアミノ酸混合液), AAB (AA, +BES (buffer))

すべての実験で、検体を保存後 1, 2, 4, 10時間で採取し、ATP 含有量, HE 染色により構築の保存状態, Ussing chamber により透過性を検討。

結果：

- 1) UW 単独に比べて、UWG, UWGB での保存では ATP 含有量の著明な改善が見られた (10時間保存, 0.69, 0.97 vs. 0.37 $\mu$ mol/g ( $p < 0.01$ )). しかし組織上は UWG, UWGB 共に改善を認めなかった。透過性についてみると UWG は4時間後には改善を認めたが (67 vs. 153nmol/cm<sup>2</sup>/hr;  $p < 0.01$ ), 10時間後には認めず。UWGB は10時間保存後も著明な改善を認めた (169 vs. 445nmol/cm<sup>2</sup>/hr,  $p < 0.05$ ).
- 2) AA, AAB を管腔内投与した群では、UW のみの投与比べて、ATP 含有量においても (10時間保存, 1.2, 0.75 vs 0.37mol/g;  $p < 0.01$ ), 透過性においても (10時間保存, 80, 64vs445nmol/cm<sup>2</sup>/hr;  $p < 0.01$ ) 著明な改善を認めた。組織においては、AAB を管腔内投与したグラフトは10時間保存後も絨毛脱落が軽減していた。

考案, 結論：

- 1) Glutamine, バッファーを血管内投与の UW に加えることにより、10時間保存後の ATP 含有量, 透過性の改善を認めた。
- 2) 従来の血管内 UW に加え、アミノ酸およびバッファーを血管内に投与することにより、ATP 含有量, 透過性, 組織構築は著明に改善された (10時間保存後)。

従来の血管内の保存液を組成を変えずに (他の臓器保存に影響を与えずに), 容易に手に入るアミノ酸とバッファーのみの混合溶液を管腔内に投与する本保存法は臨床応用が容易であると考えらる。

## 論文審査の結果の要旨

現在の臨床小腸移植ではグラフト小腸は、10時間程度まで保存可能とされている。保存障害を軽減することによって、粘膜の防御機構が保たれ、拒絶や移植後の bacterialtranslocation が低減できるのではないかと仮説のもと、従来の UW 液に加えての新たな保存液の管腔内投与につき検討した。

SD ラットを用い、小腸を UW 液で血管内から灌流後、摘出。コントロール群では管腔内灌流は行わず。実験群では管腔内を二つの保存液（AA（19種のアミノ酸混合液）、AAB（AA+BES（buffer））で灌流し、UW 液内に保存。4、10時間保存後の検体につき、ATP 含有量、組織構築の保存状態、透過性（Ussing chamber による）、を検討した。AAB を管腔内投与した群では、コントロール群に比べて10時間保存後も、ATP 含有量、透過性において著明な改善を認めた。組織においては、AAB を管腔内投与したグラフトは10時間保存後も絨毛構造が保たれていた。従来の血管内の保存液の組成を変えずに（他の臓器保存に影響を与えずに）、容易に手に入るアミノ酸とバッファーのみの混合溶液を管腔内に投与する本保存法は臨床応用が容易である。

以上の研究は小腸臓器保存における、低温下での代謝および管腔内保存液の役割の解明に貢献し、臨床小腸移植の成績向上に寄与するところが多い。

したがって、本研究は博士（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14年5月29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。