

氏名	山本 澄治
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第4878号
学位授与の日付	平成25年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Peculiar mechanisms of graft recovery through anti-inflammatory responses after rat lung transplantation from donation after cardiac death (ラット心停止ドナーからの肺移植後虚血再還流障害からの回復における抗炎症因子の重要性)
--------	---

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 八木 孝仁 准教授 中村 一文
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

心停止ドナー肺は肺移植におけるドナー不足改善の有効な方法となるが、ドナー肺摘出までの温虚血により強い虚血再還流障害 (IRI) を起こすとされる。今回ラット心停止ドナー肺移植モデルにおいて、同じ3時間の温虚血群と冷虚血群を作成し温虚血における IRI を呼吸機能と分子レベルで検討した。3時間の冷虚血群では再還流後4時間まで良好な呼吸機能が維持されたが、温虚血群では1時間後には著名な呼吸機能の悪化を示すも、再還流4時間後には呼吸機能は改善してくることが分かった。この時間経過における温虚血群での呼吸機能悪化と改善に関与すると考えられる変化を分子レベルで検討。IL-10, HO-1, p38 やその最終産物である CO といった抗炎症因子が再還流後早期より強く発現していることが示された。これら抗炎症因子が温虚血後の IRI の改善に寄与している可能性が考えられ、今後の心停止ドナー肺の評価や治療への利用が期待された。

#### 論文審査結果の要旨

心停止後ドナー肺は、脳死ドナーと違って必ず温虚血にさらされる。温虚血状態では、冷虚血に比べて短時間の虚血で虚血再還流傷害が惹起されるが、そのメカニズムは不明である。そこで、申請者は、ラットを用いて心停止後ドナー肺モデルを作成し、温虚血と冷虚血後ドナー肺を用いて、移植肺の機能評価を行った。その結果、再還流後1時間では、温虚血肺は冷虚血肺に比べて有意な肺実質への好中球浸潤があり、PaO<sub>2</sub> は有意に低下し p38/MAPK は活性化していた。肺組織中の炎症性サイトカイン (IL-1b, IL-6, MCP-1) の発現は増加していた。呼気一酸化炭素濃度も増加していた。一方、再還流4時間後には、温虚血で見られた肺機能低下は回復し、好中球浸潤の程度、サイトカイン産生に有意差は認めなくなった。肺実質での抗炎症性に働く IL-10 や HO-1 を測定したところ、温虚血肺でこれらの産生量は冷虚血より増加していた。以上より、これら抗炎症因子が温虚血後の再還流傷害の改善に寄与している可能性を示した。さらなるメカニズム解明が必要であるが、今後の心停止ドナー肺の評価や治療への利用を示した点は価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。