

学位論文審査の結果の要旨

令和 元 年 11 月 19 日

審査委員	主査	白神 豪太郎			印
	副主査	鈴木 康之			印
	副主査	堀井 泰浩			印
願出者	専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学	
	学籍番号	14D710	氏名	藤原 敦史	
論文題目	High-pressure carbon monoxide and oxygen mixture is effective for lung preservation.				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 ・ <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)				

〔要旨〕

虚血再灌流障害 (IRI) は肺移植術の重大合併症である。一酸化炭素 (CO) には抗炎症作用、抗アポトーシス作用があり、COが移植臓器IRIを抑制するという報告がある。本研究では、COと酸素 (O₂) 混合ガスを用いた高压ガス保存法のドナー肺の移植後IRI抑制効果が検討された。<実験1>ラットから左肺を摘出、高压ガス(CO 1.5気圧、O₂ 2気圧、計3.5気圧)保存チャンバーで24時間冷所保存後、レシピエントラットの頸部に異所性移植した。再灌流後90分で移植肺を摘出し検討した。CO/O₂混合ガス (CO/O₂比3:4) で換気された群 (n=5) では、保存前に室内気 (N₂/O₂ 4:1) で換気された群 (n=5) よりも、肺胞内出血、組織中IL-6およびIL-1β発現が低く、摘出後直ちに移植された群 (n=4) および正常肺 (n=3) とほぼ同等であった。<実験2>ビーグル犬から左肺を摘出、高压ガス保存チャンバーで20時間冷所保存後、レシピエントイヌに同所移植し、移植後180分間動脈血液ガス等の変化を検討した。保存前にCO/O₂混合ガスで肺を換気された群 (n=3) では保存前に室内気で換気された群 (n=1) に比べて、血中乳酸値が低い傾向であった。両群とも酸素化能は保たれていた。<補足実験>ラット肺を100% CO (n=3)、100% O₂ (n=3)、CO/O₂ (n=5) で換気後摘出し、高压ガス保存チャンバーで24時間冷所保存後移植し、摘出後に組織学的検討を行った。CO/O₂群では、100% O₂群および100% CO群に比べて、肺胞内出血が少なかった。CO/O₂換気後に同様に保存、移植を行うが、保存時に気管を結紮した群 (n=2) では、気管を結紮しなかった群 (n=5) に比べて肺胞内出血が多かった。

以上の結果より、CO/O₂高压ガス保存法は肺移植後IRIを抑制し、ドナー肺保存に有効である可能性が示された。

本研究に関する学位論文審査委員会が令和元年11月19日に行われた。

本研究は、CO/0₂高圧ガスによる摘出肺保存が移植後IRIを抑制することを明らかとしたものであり、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、ヒト肺移植術への臨床応用の可能性を示唆したものであり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

1. CO/0₂の混合比について：CO/0₂の混合比は検討されているのか？ CO/0₂比3:4が最適であるのか？ 0₂は必要であるのか？
2. 保存前の換気ガスの違いによる影響について：室内気では0₂濃度20%、CO/0₂では0₂濃度57%であるので、0₂濃度の違いによる影響はないのか？ 窒素の影響はないのか？ 保存中の肺胞内のガス組成の変化は？
3. ガス圧について：3.5気圧とする根拠はなにか？ 高圧傷害の可能性はないのか？ 血管断端から血管内腔への高圧ガス侵入はないのか？
4. 炎症性サイトカインについて：IL-6とIL-1β以外に差が出ないのはなぜか？ 時間による抗炎症効果の違いはないのか？
5. イヌの実験について：イヌの実験で室内気で換気された群（n=1）の数が少ないのはなぜか？ イヌでは両群に差がないように見えるのはなぜか？
6. 保存期間について：ラットでの保存期間は24時間であるのに対し、イヌでの保存期間が20時間であるのはなぜか？
7. 高圧ガスチャンバーによる臓器保存について：他の臓器、例えば、心臓、腎臓での報告はあるのか？ 肺と比較してどうか？
8. 高圧ガスチャンバーの移動可能性について：高圧ガスチャンバーを用いて臓器を移送するときにガス交換の必要性はないのか？ ガスポンベの必要はないのか？ 空路での移送についてはどうか？
9. 拒絶反応はないのか？
10. 今後の展望について：他の臓器保存法との比較は？ COのultrafine bubbleについては？

など様々の質疑応答が行われた。申請者はいずれにも適切に回答した。本審査委員会は全審査員一致して、申請者は博士（医学）の学位授与に値する十分な見識と能力を有すると判断した。

掲 載 誌 名	International Journal of Molecular Sciences		
	第 20 卷, 第 11 号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2019 年 6 月	出版社(等)名	MDPI

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。