

氏 名（本籍）	塚 本 茂 樹
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 博 第 1 4 9 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 0 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 （ 博 士 課 程 ） 病 態 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	心 停 止 ド ナ ー か ら の 肝 移 植 に お け る グ ラ フ ト 微 小 循 環 障 害 予 防 の 意 義

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 里 見 進 教 授 松 野 正 紀

教 授 藤 村 重 文

# 論文内容要旨

## 【目 的】

心停止ドナーからの肝移植後の Primary Graft Non-function の原因として移植再灌流後の微小循環障害を想定し、微小循環障害をきたす要因として類洞内皮細胞障害と肝類洞の狭小化に着目した。類洞内皮細胞障害軽減を目的としてリポソーム封入クロドロネートを用いてクッパー細胞を除去し、また肝類洞狭小化予防のために再灌流直前にフサンリンス液を用いて肝グラフトをリンスした上で肝移植実験を行い、その効果と問題点を明らかにした。

## 【方 法】

ブタを用いて以下の5群に分け、肝移植を行った。(1) Control 群：温阻血障害発生予防を目的としてFK506 および PGI<sub>2</sub> 誘導体である OP2507 を使用し心停止後に肝グラフトを摘出した。リンス液にはラクテートリンゲル液を用いた。(2) NM 群：FK506 及び OP2507 を Control 群と同様に投与して心停止後に肝グラフトを摘出し、再灌流直前に肝グラフトをフサンリンス液によりリンスした。(3) LD 群：クッパー細胞除去を目的としてリポソーム封入クロドロネート(L-DMDP) を投与した。FK506 及び OP2507 を Control 群と同様に投与し、心停止後に肝グラフトを摘出した。リンス液にはラクテートリンゲル液を用いた。(4) LDNM 群：L-DMDP, FK506, OP2507 を LD 群と同様に投与し、心停止後に肝グラフトを摘出した。再灌流直前に肝グラフトをフサンリンス液によりリンスした。(5) HBD 群：全身麻酔下に心停止を誘導せずに肝グラフトを摘出した。リンス液にはラクテートリンゲル液を用いた。

## 【結 果】

クッパー細胞除去を行った群では移植再灌流後の類洞内皮細胞障害が軽減され、またフサンリンス液を投与した群では移植再灌流後の類洞の狭小化が改善されたが、各々単独投与では生存率の改善までには至らなかった。しかしクッパー細胞除去ならびにフサンリンス液を併用した群では5頭中4頭の生存をみた。形態学的にも類洞内皮細胞障害、肝類洞の狭小化ともに HBD とほぼ同等にまで軽減されていた。

## 【考 察】

心停止ドナーではその死戦期における低血圧や腸間の鬱滞によりクッパー細胞がプライミングされることで再灌流が Second Attack となって、より重篤な再灌流障害が惹起されると考えら

れた。クッパー細胞活性化は好中球集積と相まって類洞内皮細胞障害を惹起し、さらには類洞内の凝固平衡が破堤することで微小循環障害が惹起されると考えられた。またフサンリンズにより類洞の狭小化が防げたことから肝類洞狭小化に対するフォスホリパーゼA2を介したアラキドン酸代謝物質の関与とフォスホリパーゼA2の細胞膜透過性に対する作用が推察された。しかしその作用機序については今後更なる検討が必要である。心停止ドナーからの肝グラフトは類洞内皮細胞障害とそれに起因する類洞内凝固と類洞腔の狭小化という二つの要因により微小循環障害を来し Primary Graft Non-function に陥ると考えられた。心停止ドナーからの肝移植を成功させるにはこの二つの要因の予防こそが重要であると考えられた。

### 【結 論】

心停止ドナーからの肝グラフトは移植再灌流後の微小循環障害により Primary Graft Non-function に陥ると考えられた。この微小循環障害予防にあたってはクッパー細胞を介した類洞内皮細胞障害と類洞の狭小化という二つの事象の発生予防が重要である。本研究により心停止ドナーからの肝移植の可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

肝移植におけるドナーの不足は世界的に深刻な問題となってきた。その解決策の一つとして心停止ドナーからの肝移植が考えられるが、現時点では高率に Primary Graft Non-function を惹起することから不適切とされ、ほとんど行われていないのが現状である。本研究では、心停止ドナーからの肝グラフトが移植再灌流後に Primary Graft Non-function をきたす原因として、類洞内皮細胞障害と肝類洞の狭小化に起因する微小循環障害に着目し、検討を行っている。

まず、臨床を想定し死戦期を有するブタ心停止ドナーからの肝グラフトを用いて肝移植を行っている。そこで心拍動下に肝グラフトを摘出し移植した肝グラフトとの対比を行い、心停止ドナーからの肝グラフトでは移植再灌流後に、(1)肝類洞腔の狭小化が認められること、(2)重篤な類洞内皮細胞障害が惹起されること、(3)肝におけるエネルギー産生能が回復しないこと、(4)生存しえないこと、を示している。その上で、肝類洞腔の狭小化はフサンリンズ液により肝グラフトをリンズすることで軽減されることを示し、また類洞内皮細胞障害は肝グラフト中のクッパー細胞を枯渇させる事により軽減しうることを示している。一方肝でのエネルギー産生能についてはフサンリンズ液投与もしくはクッパー細胞枯渇いずれか一方のみの前処置でも回復しうるが生存には至らないことを示しており、従来より指摘されているエネルギー産生能と生存との関連性について一石を投じている。そしてフサンリンズ液投与とクッパー細胞枯渇の併用によってのみ生存率の改善をみたことより、Primary Graft Non-function の原因としては微小循環障害が重要であり、その発生機序には少なくとも肝類洞腔の狭小化とクッパー細胞を介する類洞内皮細胞障害という二つの要因が関与していると結論づけている。

本研究では、死戦期を有する心停止ドナーからの肝グラフトを用いて移植実験を行い、移植再灌流後の微小循環障害が Primary Graft Non-function の原因の一つであることを示している。さらにその要因として肝類洞腔の狭小化とクッパー細胞を介した類洞内皮細胞障害という二つの事象を明らかにしている。死戦期を有する心停止ドナーからの肝移植における Primary Graft Non-function の発生機序については未だ報告はなく、今後の移植医療発展への寄与という点からも非常に興味深い。以上の理由により本研究は十分に学位に値する。