

氏 名 (本籍)	しお の ざき ふみ ひろ 塩 ノ 崎 文 博
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 9 2 0 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 5 9 年 3 月 2 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 攻	東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科 ( 博 士 課 程 ) 外 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	ラ ッ ト 同 所 性 同 種 肺 移 植 の 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 仲 田 祐 教 授 葛 西 森 夫

教 授 橘 武 彦

## 論文内容要旨

従来、肺移植はイヌについての実験成績が主に報告されてきたが、イヌは雑種であるため拒絶反応の研究には限界があった。そこで著者は近交系を有するラットで、手術用顕微鏡下に同所性肺移植を試みた。前編においては、手術手技の確立に努め、後編においては、Major histocompatibility complex の一定した近交系ラットを用いて、拒絶反応の発現を胸部X線写真所見、病理組織学的所見より検索し、同反応の早期診断法として気管支-肺泡洗滌を行い、その分析およびその中のリンパ球機能に関して検討した。

### 前編 手術手技の確立

Random bred wister 間 (W・W群) 30回、近交系 F 344 間 (F・F群) 7 回の同系同所性左肺移植を行った。吻合は9-0および10-0 ナイロン糸を用いて、肺静脈、気管支、肺動脈の順に行った。肺移植手技上、最も重要な点は肺門各支の吻合部狭窄の防止にあるので、まずW・W群ではすべて結節縫合で行い、F・F群では密に連続縫合で行った。

肺移植後は、経時的胸部X線写真撮影、 $^{99m}\text{Tc}$ -MAAによる肺血流スキャン、病理組織学的検索を行った。

W・W群では30匹のうち6匹、F・F群では7匹のうち6匹が移植後4週間以上生在した。胸部X線写真では、W・W群の6匹、F・F群の6匹は移植翌日に移植肺はreimplantation responseと思われる肺水腫様所見を呈したが、術後3-4日で回復し、その後は良好な含気性を呈した。W・W群の1匹は移植翌日より良好な含気性を呈した。

$^{99m}\text{Tc}$ -MAAによる肺血流スキャンでは、胸部X線写真上良好例に施行してみると、移植側血流比はW・W群で全体の $27.4 \pm 11.6\%$ 、F・F群で $25.4 \pm 7.7\%$ と良好な血流を有した。病理組織学的所見では、W・W群、F・F群とも吻合部の接着状態は良好であり、肺泡構造も良く保たれていた。

以上より、ラット同所性左肺移植は、十分に可能であるとともに、移植成績等により、F・F群の手術手技は有用であり、移植後の諸検査から、移植肺に十分な機能を有していることが明らかとなった。

### 後編 拒絶反応の早期診断に関する検討

近交系ACI、WKYをそれぞれdonorとし、F 344をrecipientとして、ACI→F 344 (A・F群) 28回、WKY→F 344 (WKY・F群) 13回の左肺移植を行った。A・F群のmixed lymph-

ocyte culture のSI は  $38.4 \pm 7.5$ 、WKY・F 群は  $2.1 \pm 0.9$  であり、A・F 群は拒絶反応の強くおこる群、WKY・F 群は弱くおこる群と予想された。肺移植後は、経時的に胸部X線写真を撮影し、浸潤陰影を呈した日に犠牲死せしめ病理組織学的検索を行うとともに、気管支-肺胞洗滌液を検索し、さらにその中のリンパ球自然芽球化を検索した。WKY・F 群においては、さらに組織学的に拒絶反応早期である術後7-9日に上記検索を行った。

A・F 群では12匹、WKY・F 群では12匹が術後24時間以上生存し、胸部X線写真上、移植肺に含気性を有していた。

胸部X線写真所見では、移植翌日に移植肺は reimplantation response とと思われる肺水腫様所見を呈したが、3-4日に含気性が回復し、A・F 群では術後平均6, 8日、WKY・F 群では術後平均17.6日で移植側に浸潤陰影を呈した。病理組織学的所見では、胸部X線写真上浸潤陰影を呈した時は、A・F 群、WKY・F 群とも細血管および細気管支周囲のリンパ球浸潤像、肺胞腔内への細胞成分の遊出がみられた。WKY・F 群の術後7-9日では細血管周囲の軽度のリンパ球浸潤像のみが認められた。気管支-肺胞洗滌液 (BALF) では、総細胞数は、A・F 群、WKY・F 群の拒絶反応時、移植肺で増加傾向が認められ、細胞分画は、肺胞マクロファージ割合の減少、リンパ球割合の増加が明らかに認められた。またWKY・F 群の7-9日の拒絶反応早期にも、上記所見が明らかに認められ、反応の進行とともにその変化が著明となった。

BALF中のリンパ球自然芽球化では、WKY・F 群で拒絶反応早期に、末梢血の反応に先立ち、反応の亢進があり、拒絶反応時には末梢血の反応も亢進した。

以上の近交系ラットを用いた同所性左肺移植実験から、A・F 群では術後平均6.8日で、WKY・F 群では術後平均17.6日で拒絶反応がみられ、WKY・F 群では拒絶反応早期から移植局所を反映するBALFのリンパ球分画割合の増加およびリンパ球自然芽球化の亢進が示された。

これらのBALFを用いた検査成績は拒絶反応の早期診断の有力なパラメーターとなりうるものが強く示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

従来、肺移植はイヌでの実験成績が報告されてきたが、雑種であるため、免疫学的な拒絶反応の研究には限界があり、その解明には主要組織適合抗原系の一定したラットを用いた肺移植実験が必要となってきた。

そこで前編においては、手術手技の確立を目指して、Random bred wister, 近交系F 344を用いて、顕微鏡下、調節呼吸下に肺静脈、気管支、肺動脈を吻合法を結節縫合、連続縫合の2群に分け、移植肺の機能評価を胸部X線写真所見、肺血流シンチグラム、病理組織学的所見から検討すると、両群とも良好な肺機能をもつが、耐術率、阻血時間から、連続縫合が優れているとしている。

ラットを用いた同所性肺移植は、これまで極めて少なく、手術手技が困難であるため、移植肺の機能まで検索した報告はない。

本論文は、移植手技の妥当性を術後の肺機能で裏づけたもので、完成度の高い肺移植モデルの開発がなされている。これにより、今後の肺移植の免疫学的研究に急速な進歩をもたらすものと考えられる。

後編においては、前編での移植手技を用いて、拒絶反応の早期診断法を探るために、近交系ACI, WKYをそれぞれdonorとし、F 344をrecipientとして同所性肺移植を行った。ACI・F 344の特長は、リンパ球混合培養試験が示す如く、胸部X線写真、病理組織学的所見から、急性に術後約7日で拒絶反応をおこす系であり、WKY, F 344は、約18日で徐々に拒絶反応をおこす系であった。このため、WKY, F 344を用いて、気管支-肺胞洗滌液の解明を行い、次の結論を得ている。

① 拒絶反応早期より、気管支-肺胞洗滌液中のリンパ球割合の増加、肺胞マクロファージ割合の減少があり、反応の進行とともにその変化が著明となった。

② 気管支-肺胞洗滌液中のリンパ球自然芽球化反応は、末梢血に先行し、拒絶反応早期より上昇した。

これらの気管支-肺胞洗滌液を用いた検査成績は、初めて示されたものであり、拒絶反応の早期診断の上で、従来の諸報告にみられない極めて興味深い新しい研究と考えられる。よって、本論文は学位授与に値するものと認める。

主査 仲 田 祐