

氏名	かしわだて としあき 柏 箆 俊明
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	可溶型トロンボモジュリンによる心停止下摘出肝グラフトの温阻 血障害改善に関する研究
論文審査委員	主査 教授 大内 憲明 教授 後藤 昌史 教授 仁尾 正記

論文内容要旨

【目的】現在、肝移植は末期肝疾患に対する治療法として確立されているが、肝移植の適応拡大とそれに伴う希望患者数の増加により、世界的にドナー不足が問題となっている。そのような状況下で問題解決の選択肢のひとつとして、心停止ドナーを含めたいわゆるマージナルドナーからの肝移植が検討されている。しかしながら、心停止下摘出肝グラフトは、移植後早期機能不全や胆管合併症の頻度が高いことが報告されている。本研究の目的は、心停止ドナー肝移植における安全な技術の確立に向け、心停止下摘出肝グラフトの温阻血障害に対する組換えヒト可溶型トロンボモジュリン (ART-123) の効果を検討することである。

【方法】雄性 Wistar ラットを以下の 4 群に分け、ex vivo の摘出肝再灌流実験を行った。全ての群で摘出肝の 6 時間冷保存、1 時間再灌流を行った。1) 心拍動群 (Heart-beating 群; HB 群): 心拍動下に肝臓を摘出する群。2) 心停止群 (Non-heart-beating 群; NHB 群): 心停止後 30 分間の温阻血をおき、その後に肝臓を摘出する群。3) ART-123, 1mg/kg 投与群 (ART1mg 群): 横隔膜切開による呼吸停止直後に ART-123 (1mg/kg) を投与し、心停止後 30 分間の温阻血をおき、その後に肝臓を摘出する群。4) ART-123, 5mg/kg 投与群 (ART5mg 群): 横隔膜切開による呼吸停止直後に ART-123 (5mg/kg) を投与し、心停止後 30 分間の温阻血をおき、その後に肝臓を摘出する群。各群の胆汁産生量、門脈灌流量、再灌流液 AST・ALT・LDH 濃度、再灌流液炎症性サイトカイン濃度、再灌流液 HMGB1 濃度、組織学的所見を検討した。

【結果】1 時間再灌流後の胆汁産生量は ART5mg 群で NHB 群と比べて有意に増加した。門脈灌流量は ART1mg 群と ART5mg 群で NHB 群と比べて有意に増加した。再灌流液 AST・ALT 濃度は ART1mg 群と ART5mg 群で NHB 群と比べて上昇が抑制される傾向にあったが有意差を認めなかった。再灌流液 LDH・TNF- α ・HMGB1 濃度は ART5mg 群で NHB 群に比べて有意に上昇が抑制された。しかしながら IL-1 β 濃度は全ての群で有意差を認めなかった。その理由として、門脈灌流量が著しく増加すると、IL-1 β は希釈されて低値となり測定が難しくなってしまうためだと考えられた。組織学的検討では ART1mg 群と ART5mg 群で NHB 群と比べて、開存類洞面積比が有意に改善した。

【結論】組換えヒト可溶型トロンボモジュリンの死戦期投与は、温阻血障害の改善により類洞微小循環を改善し、心停止下摘出肝グラフトを用いた肝移植において有効な手段となることが示唆された。

審査結果の要旨

博士論文題目 可溶型トロンボモジュリンによる心停止下摘出肝グラフトの温阻血障害改善に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 先進外科学 分野.....

学籍番号 氏名 柏舘 俊明

現在、肝移植は末期肝移植に対する治療法として確立しているが、肝移植の適応拡大とそれに伴う希望患者数の増加により、世界的にドナー不足が問題となっている。そのような状況下で問題解決の選択肢のひとつとして、心停止ドナーを含めたいわゆるマージナルドナーからの肝移植が検討されている。しかしながら、心停止下摘出肝グラフトは、温阻血再灌流障害により移植後早期機能不全や胆管合併症の頻度が高いことが報告されている。この障害を克服する方法として、薬剤によるクッパー細胞の機能抑制、クッパー細胞除去、選択的 IL-18・TNF- α 阻害剤の投与、常温酸素化バッファーによる冷保存前灌流、冷保存前灌流液への薬剤添加などの有用性が報告されている。しかし、各種薬剤の人体への毒性や器械準備・操作における技術的問題など、実際の臨床応用には多くの課題がある。

そこで本研究では、ラット肝の *ex vivo* 灌流モデルを用いて、心停止ドナー肝移植における安全な技術の確立に向け、心停止下摘出肝グラフトを心拍動下ドナーからのグラフトに近い状態へ回復させることを目的に、汎発性血管内血液凝固症の治療薬としてすでに承認されており抗凝固効果とともに抗炎症効果も期待されている可溶型トロンボモジュリンを死戦期に投与し、その効果について心停止下摘出肝グラフトの温阻血障害に焦点を当て検討している。

結果、胆汁産生能の改善、門脈灌流量の増加、再灌流液中の LDH・TNF- α ・HMGB1 濃度の低下が認められた。また、病理学的検討では肝類洞構造の保持・開存が認められた。これらの検討結果から、可溶型トロンボモジュリンの死戦期投与は、可溶型トロンボモジュリンが HMGB1 と直接結合することによって、類洞内皮細胞障害をもたらす TNF- α の産生を抑制し、類洞の微小循環の血流を改善することで、心停止下摘出肝グラフトの温阻血障害を軽減することが明らかとなった。また、ART-123 の APC を介した作用はラットでは発現しないため、本研究の結果は、少なくとも小動物モデルにおける心停止下摘出肝グラフトの温阻血障害においては APC を介する経路は必須ではないことを示唆している。

本研究は、可溶型トロンボモジュリンの死戦期投与により、心停止下摘出肝グラフトの機能改善が得られることを示し、今後の心停止下摘出肝グラフトを用いた肝移植を検討する上で有意義な知見をもたらした。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。