

氏名	平野 豊
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 6098 号
学位授与の日付	令和 2年 3月 25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	Prolonged warm ischemia exacerbated acute rejection after lung transplantation from donation after cardiac death in a mouse (温虚血時間の延長はマウスにおける心臓死肺移植後の急性拒絶を悪化させる)
論文審査委員	教授 笠原真悟 教授 八木孝仁 准教授 吉村禎造

学位論文内容の要旨

【目的】心臓死肺移植では、心停止から臓器の冷保存開始までドナー肺が必然的に温虚血時間(WIT)に曝露される。しかし、WIT が移植肺の免疫寛容に与える影響については明らかにされていない。本研究では、マウス心臓死肺移植モデルにおいて WIT の延長が急性拒絶反応に与える影響を調査した。

【方法】BALB/c→B6 の心臓死肺移植を行い、WIT の 15 分(WIT15 群、n=5)と 60 分(WIT60 群、n=5)の 2 群間で比較した。急性拒絶反応を予防するため、周術期に免疫抑制剤をレシピエントに投与し、移植後 7 日目に組織学的検査やフローサイトメトリーで移植肺を解析した。

【結果】組織学的に WIT60 群の拒絶度数は WIT15 群より有意に高値であった(3.4 ± 0.4 vs. 2.2 ± 0.2 , $P=0.0278$)。また移植肺中の CD8 陽性/CD4 陽性 T 細胞比も、WIT60 群が WIT15 群よりも有意に高値であった(2.3 ± 0.12 vs. 1.2 ± 0.11 , $P<0.0001$)。

【結論】マウス心臓死肺移植モデルでは、WIT の延長が急性拒絶反応の重症度を悪化させる。心停止後の WIT の短縮が心臓死肺移植後の長期成績を改善する可能性がある。

論文審査結果の要旨

研究の背景と目的：心臓死肺移植では、心停止から臓器の冷保存開始までドナー肺が温虚血時間(WIT)にさらされる。これは心停止から死亡判定に至る過程が関与するが、この WIT が移植の免疫寛容に与える影響について明らかにされていないが、本研究ではマウスのモデルを用い WIT の延長が急性拒絶反応に与える影響について調査した。

研究の成果：WIT15 分の群 (n=5) WIT60 分の群 (n=5) の 2 群間の病理的な比較を行った。拒絶度数は、明らかに WIT60 分の群において高値である事が判明した。したがって、心停止後の WIT の短縮が心臓死肺移植後の長期成績を改善する可能性が高くなると結論づけられた。

予備審査における疑問点や問題点：病理学的診断は病理専門医によってなされているが、リンパ球を中心とした細胞の集簇が拒絶と診断されるかどうかは現在でも議論のあるところで、今回の研究においても拒絶と診断されるかどうかは疑問である。また、WIT が 15 分と 60 分といった 2 時点で行われているのみで、時間の連続関数としての変化を加味すると、よりこの論文の価値が高まると考えられた。しかしながら今回の結果は、温虚血時間をできるだけ短くするといった提言を示しており、この研究は価値ある業績と考える。

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。