

氏名	松原 慧
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 6975 号
学位授与の日付	2024 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	In vivo lung perfusion for prompt recovery from primary graft dysfunction after lung transplantation (肺移植後早期移植肺機能不全に対する治療としての体内肺還流戦略)
論文審査委員	教授 中尾篤典 教授 荒木元朗 准教授 小谷恭弘

#### 学位論文内容の要旨

早期移植肺機能不全 (PGD) は、障害肺の移植術直後に生じ、肺移植患者予後を左右する重要なリスク因子である。PGD に対しては、体外式膜型人工肺 (ECMO) などの保存的加療が基本となっている。今回我々は、Ex vivo lung perfusion (EVLVP) の技術を応用し、レシピエント体内で PGD を早期治療する In vivo lung perfusion 法 (IVLP) を考案し、その有用性を検討した。

ブタ肺移植モデルを使用し、1.無治療群、2.ECMO 治療群、3.IVLP 治療群の 3 群に分け、PGD 発症後 2 時間の治療介入を実施。治療後 4 時間の移植肺機能を比較した。

結果として治療直後から IVLP 群で移植肺の酸素化能改善を認め、病理学的 lung injury score、肺コンプライアンス等でも IVLP 群で良好であった。

IVLP により、移植後短時間で移植肺機能の改善を得られた。本法は、臓器使用数の増加や移植術後早期死亡の減少に寄与する手段となりうる。

#### 論文審査結果の要旨

早期移植は胃機能不全 (Primary Graft Dysfunction) は、特にマージナルドナーからの肺移植のあとに多く見られ、肺移植患者の予後を左右する大きなリスクである。これまで PGD に対しては、体外式膜型人工肺 (ECMO) などの保存的加療が基本となっていたが、今回、松原らは、Ex vivo lung perfusion (EVLVP) の技術を応用し、レシピエント体内で PGD を早期治療する In vitro lung perfusion (IVLP) 法を考案し、ブタを使った大動物モデルでその有効性を検討した。無治療群、ECMO 使用群、IVLP 群にわけ、N=5 と少数ではあるがブタの左片肺移植を各群作成し、PGD 発症 2 時間で評価した。IVLP 群で酸素可能の改善、病理学的変化の減少、肺コンプライアンスの改善、TUNEL アッセイによるアポトーシスの減少を認め、IVLP の有効性を示した。IVLP には Steen 灌流液が用いられており、これは Sweden の Lund 大学で作られたものでまた In vivo で使うことは認められてないため、臨床応用に大きなハードルがあることも Limitation としてあげ、研究の限界について深い考察をした。また、IVLP のメカニズムについての質問には、左房圧の減少、白血球除去フィルターの存在、Steen 液の浸透圧をあげ、実験系をよく理解していることがうかがえた。本モデルはレシピエント体内で PGD になった場合にのみ使う術後デバイスであることにも言及し、今後の肺移植の臨床における IVLP の位置づけ、今後の展望についても深い考察をした。本研究は、肺移植における新たな手技であり、肺移植後管理において貴重な知見を示しており、臨床医学の進歩においても大きな貢献をしたことは間違いない。申請者は、本成果を踏まえ、今後も研究を継続していきたい、との意気込みを述べ、研究者としての将来性も期待できる。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。