

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18242

研究課題名（和文）最新人工心肺における吸入麻酔薬投与システムの確立

研究課題名（英文）Establishment of an inhalation anesthetic administration system for artificial cardiopulmonary bypass

研究代表者

住吉 美穂（Sumiyoshi, Miho）

三重大学・医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究者番号：50510971

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 500,000円

研究成果の概要（和文）：人工心肺による炎症状態を多角的に分析する目的で、院外心停止患者において血漿中sPD-L1濃度の測定を行い病態との関連について解析した。
結果、心肺蘇生時の虚血再灌流は免疫細胞や内皮細胞を異常に活性化してsPD-L1を血中に放出し、PCASに伴う免疫力低下や臓器不全の病態に関与する可能性があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工心肺中は全身炎症状態が惹起されることを勘案し、人工心肺による炎症状態を多角的に分析し炎症のメカニズムを明らかにすることによって心臓手術における患者予後の改善に寄与する。

研究成果の概要（英文）：For the purpose of analyzing inflammatory conditions caused by artificial cardiopulmonary resuscitation from multiple angles, plasma sPD-L1 levels were measured in patients with out-of-hospital cardiac arrest and analyzed in relation to pathological conditions. The results suggest that ischemia-reperfusion during cardiopulmonary resuscitation abnormally activates immune cells and endothelial cells to release sPD-L1 into the blood, which may be involved in the pathogenesis of immunocompromise and organ failure associated with PCAS.

研究分野：麻酔

キーワード：人工心肺 sPD-L1

1. 研究開始当初の背景

揮発性麻酔薬は、臓器虚血プレコンディショニング効果を有すると考えられており、心臓手術の生命予後を改善する可能性のある唯一の周術期薬物治療として期待される。揮発性麻酔薬は、人工心肺 (CPB) 中も含め術中を通して使用することで一層優れた心保護効果が得られることが知られている。しかし、揮発性麻酔薬による CPB 中麻酔管理を実現するためには、i) 人工肺からの麻酔薬投与システム、ii) 手術室麻酔薬汚染を防御する排気システム、および iii) CPB 中の正確な麻酔薬濃度モニタリングの 3 点を確立することが急務である。これら未決の重要な 3 つの問題を解決するために、専用の CPB システム構築を目指し改良を重ね実臨床に耐えうる三重大式システムを確立した。この三重大式 CPB システムについて、上記 3 つの問題点についての臨床検証をするものである。国内の代表的な人工肺 4 種類での検討を通し、三重大式システムが広く臨床使用可能であることを明らかにする。

今回の研究ではそれに先立ち、人工心肺中は全身炎症状態が惹起されることを勘案し、人工心肺による炎症状態を多角的に分析する方針とした。

プログラム細胞死 1 (PD-1) は、T リンパ球やその他の免疫細胞に発現する主要なチェックポイント制御分子である。PD-1 リガンド 1 (PD-L1) と結合すると、PD-1 は細胞内シグナルを伝達して T リンパ球のエフェクター機能を抑制しその結果、免疫疲弊を引き起こす。PD-1/PD-L1 が介在する免疫疲弊は、がんが示すタイプの免疫回避の病態に関与していると考えられており、PD-1/PD-L1 相互作用を阻害し、免疫抑制を回復させることを目的としたいくつかのがん免疫療法が開発されている。PD-1/PD-L1 相互作用は、敗血症に伴う免疫抑制に重要な役割を果たすと考えられている。PD-L1 は、膜結合型として細胞表面に存在するだけでなく、可溶性として血漿中にも存在し、可溶性 PD-L1 (sPD-L1) は、免疫細胞上の PD-1 と結合する能力を保持しており、それによって免疫疲弊を誘導する。sPD-L1 の血漿中濃度の上昇は、がんと炎症性疾患の両方で報告されており、がん患者を対象としたあるメタアナリシスでは、sPD-L1 の高値は予後不良と関連することが示され、血漿中の sPD-L1 が抗腫瘍免疫を抑制する役割を果たしていることが示唆されている。心停止後症候群では全身で虚血再灌流傷害、血管内皮の障害が生じそれにより全身炎症状態、免疫麻痺がおこるが未だ分子メカニズムは不明な点が多い。PD-L1 は通常細胞表面に発現しており、虚血再灌流、炎症により細胞外ドメイン部分が切断され血液中に可溶性 PD-L1 (sPD-L1) として遊離するが、sPD-L1 も細胞傷害性 T 細胞の免疫麻痺の状態に関与すると考えられ注目されている。過去に我々は敗血症患者では sPD-L1 が上昇し、腎機能、中枢神経機能、凝固系の障害と関連していることを報告してきたが、敗血症と院外心停止後症候群の病態の類似性を考えると、sPD-L1 が院外心停止患者で上昇し、院外心停止後症候群の重症度と関連する可能性があると考えた。

2. 研究の目的

人工心肺による炎症状態を多角的に分析する目的で、院外心停止患者において血漿中 sPD-L1 濃度の測定を行い病態との関連について解析を行った。

3. 研究の方法

三重大学医学部附属病院の救急外来に連続入院した院外心停止患者 30 例を前向きに登録した。心肺蘇生中に得られた 30 人の院外心停止患者全員の血液サンプルについて、酵素結合免疫吸着法により sPD-L1 の血漿中濃度を測定した。

また、循環復帰を達成した 13 人の患者については、ICU で毎日 sPD-L1 濃度を測定した。

4 . 研究成果

Sumiyoshi M, Kawamoto E, Nakamori Y, Esumi R, Ikejiri K, Shinkai T, Akama Y, Ito-Masui A, Imai H, Gaowa A, Park EJ, Shimaoka M. Elevated Plasma Soluble PD-L1 Levels in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients. J Clin Med. 2021 16;10(18)

日本集中治療医学会第 5 回東海北陸支部学術集会

住吉 美穂. 院外心停止 (OHCA) 患者において、血中 PD-L1 濃度は上昇し、腎機能障害やリンパ球数の低下と相関する.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sumiyoshi M, Kawamoto E, Nakamori Y, Esumi R, Ikejiri K, Shinkai T, Akama Y, Ito-Masui A, Imai H, Gaowa A, Park EJ, Shimaoka M.	4. 巻 16;10(18)
2. 論文標題 Elevated Plasma Soluble PD-L1 Levels in Out-of-Hospital Cardiac Arrest Patients.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 4188
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10184188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 住吉 美穂
2. 発表標題 院外心停止（OHCA）患者において、血中PD-L1濃度は上昇し、腎機能障害やリンパ球数の低下と関連する
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回東海北陸支部学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------