

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08882

研究課題名(和文) 肺移植後早期グラフト機能不全に対する体内肺還流法による新規治療の開発

研究課題名(英文) In-vivo lung perfusion as a novel treatment strategy for primary graft dysfunction after lung transplantation

研究代表者

三好 健太郎 (Miyoshi, Kentaroh)

岡山大学・大学病院・助教

研究者番号：50534773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肺移植後に生じる早期移植肺機能不全(PGD)の治療は、現状では体外式膜型人工肺(ECMO)などの保存的加療に限られている。本研究では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。ブタ左肺移植PGDモデルを作成し、1.無治療群、2.ECMO治療群、3.IVLP治療群の3群の治療群を設定し、PGD発症確認後2時間の治療を行なった効果を比較した。IVLP群において顕著な移植肺の機能回復が、生理学的、組織学的に確認された。本研究においてIVLPは肺移植後PGDの強力な治療戦略となりうることを示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は移植前に体外でドナー肺の機能評価、治療を行うEx vivo lung perfusion (EVLV)の技術を移植後のレシピエント体内に応用したIVLPによってPGDの新規治療戦略としての有用性を検討するものである。EVLVはPGD管理に対して臨床応用されている唯一の手段である一方、高コスト、適応基準に明確なコンセンサスがないために過剰適応されうるという問題がある。IVLPは移植後にPGDが実際に発症したことを確認した後に治療介入するものであり、必要症例にのみ適応できる利点を有している。本研究成果は、拡大基準ドナー肺の使用数増加やPGD後の予後改善に寄与する戦略を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：Treatment options for early primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation are mainly limited to supportive measures like extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). In this study, we explored the efficacy of a novel in vivo lung perfusion (IVLP) method as an early treatment for PGD. We established a porcine model for left lung transplant PGD and divided it into three groups for comparative analysis: untreated, ECMO-treated, and IVLP-treated. After confirming PGD onset, a two-hour treatment was administered. The IVLP-treated group demonstrated significant functional improvement in the transplanted lung, evidenced by both physiological and histological assessments. Our findings indicate that IVLP could be a promising therapeutic approach for PGD following lung transplantation.

研究分野：肺移植

キーワード：肺移植 早期移植肺機能不全 In vivo lung perfusion Ex vivo lung perfusion PGD Lung transplantation IRI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

移植前にドナー体内で機能が低下した肺における正確な早期移植肺機能不全 Primary Graft Dysfunction (PGD) のリスク評価と機能障害を回復させる治療が可能となれば拡大基準ドナーからの臓器使用率の向上につながる事が期待される。このような目的で、ドナー肺を摘出後レシピエントへ移植する前に一旦人工呼吸器つき遠心ポンプ型膜型人工肺回路で管理し、常温で換気および還流を行うことで体外にてあらかじめ移植後環境の擬似的再現を行うと同時に臓器を回復に適した環境で管理し、機能回復を試みる Ex vivo lung perfusion (EVLV) システムが開発されている。このシステムを構成する回路、治療的還流液 (Steen solution®) などはすでに米国食品医薬品局にて認可を受け、欧米移植施設を中心に導入されつつあり、拡大適応肺に対する EVLV 使用例においてリスク基準を逸脱しない肺移植と同等の結果が得られたなどとする臨床成績が報告されている。申請者は EVLV を用いた臨床肺移植例を倫理委員会の承認を得て実際に実施し、移植肺評価の点での有用性について国内で初めて報告した。EVLV は移植前に PGD 発症を予測あるいは予防的治療を行うことを主な目的として開発された技術であり、自験例を含めた過去の報告からも移植前介入の手段としては一定の効果が期待され、移植後 PGD に対する積極的な治療法がない現状では有力な PGD の予防手段といえる。しかし、PGD の予防を主目的とする EVLV では、その発症を極力予防するため EVLV の必要性が低い症例に対しても安易に実施され、医療資源の浪費につながる可能性が危惧される。さらに、EVLV を移植前に行っても重度 PGD の発症は 2-10% に発症することが報告されている。そこで申請者は移植後に実際に PGD の発症が確認された後に、迅速かつ強力にレシピエント体内で移植肺を治療できれば合理的な解決かつ補填につながると考えた。

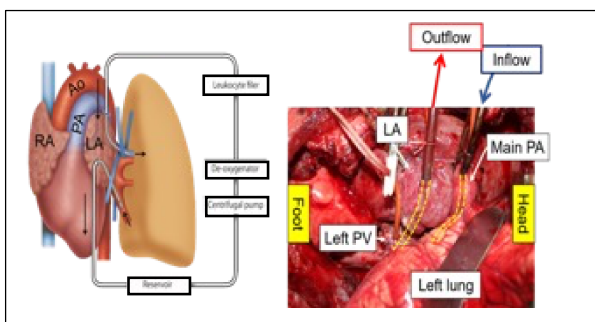
2. 研究の目的

本研究ではレシピエント体内で PGD 発症後に治療介入する新たな技術 In vivo lung recovery (IVLR) 法の開発と効果の実証を目的とする。

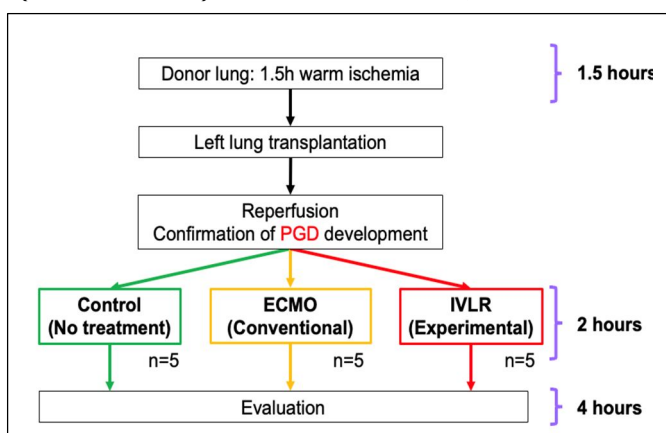
3. 研究の方法

(IVLP 回路の確立)

本システムでは、左房(肺静脈)脱血、肺動脈送血による体循環からは分離した移植肺再循環回路を設立、遠心ポンプと白血球除去フィルターを回路内に設置、EVLV 法で治療的効果が立証されている高浸透圧治療液 (Steen solution®) を回路液とし、徹底した臓器保護的な再還流プロトコルのもと、PGD を生じた移植肺の炎症性サイトカイン除去、肺水腫の改善をねらう治療的回路循環のデザインを考案した。



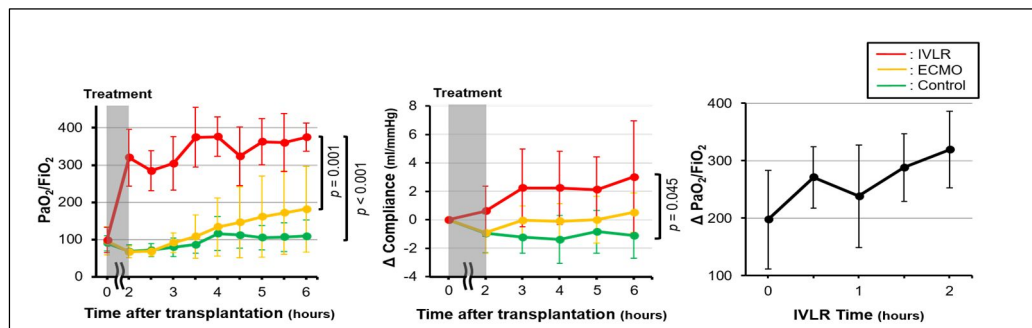
(研究デザイン) 以下の3群の対照群、実験群を設定し、ブタ肺移植モデルを用いて比較した。



#### 4. 研究成果

##### (研究結果)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比では、治療開始直後から IVLR 群で有意な改善が見られた。また、治療後のガス交換能においても、IVLR 群で優位に良好な値を示した (p = 0.009)。さらに病理学的 lung injury score は IVLR 群で有意に良好であった (p = 0.008)。以上より IVLR の障害された移植肺に対する劇的な治療効果が確認された。



##### (研究の意義)

移植前にドナー肺に対して治療介入を行う EVLP では、その適応基準に関しては十分に検討がなされておらず、結果的に治療介入が不要である症例にも使用されている可能性が指摘されている。これに対して、IVLP は移植後に PGD が実際に発症したことを確認した後に治療介入するものであり、必要症例にのみ適応できる利点を有している。また PGD はドナー因子のみならず、手術因子、レシピエント因子も発症要因となるため、EVLP のみの介入では PGD 発症の予測や治療に限界が生じうる。IVLR は、既存の EVLP による PGD 治療戦略を補完する重要な技術になりうる。

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 Matsubara Kei, Miyoshi Kentaroh, Kawana Shinichi, Kubo Yujiro, Shimizu Dai, Tomioka Yasuaki, Shiotani Toshio, Yamamoto Haruchika, Tanaka Shin, Kurosaki Takeshi, Ohara Toshiaki, Okazaki Mikio, Sugimoto Seiichiro, Matsukawa Akihiro, Toyooka Shinichi	4. 巻 43
2. 論文標題 In vivo lung perfusion for prompt recovery from primary graft dysfunction after lung transplantation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Heart and Lung Transplantation	6. 最初と最後の頁 284 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.healun.2023.10.011	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松原慧, 三好健太郎, 黒崎毅史, 川名伸一, 久保友次郎, 清水大, 橋本好平, 田中真, 岡崎幹生, 杉本誠一郎, 豊岡伸一
2. 発表標題 Ex vivo lung perfusion技術を体内へ応用したIn vivo Lung Recoveryによる新規治療戦略
3. 学会等名 第58回日本移植学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松原慧, 三好健太郎, 黒崎毅史, 川名伸一, 久保友次郎, 清水大, 橋本好平, 田中真, 岡崎幹生, 杉本誠一郎, 豊岡伸一
2. 発表標題 肺移植後Primary Graft Dysfunctionに対する新規治療戦略 In vivo Lung Recovery (IVLR)の開発
3. 学会等名 第75回日本胸部外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kei Matsubara, Kentaroh Miyoshi, Takeshi Kurosaki, Shinichi Kawana, Yujiro Kubo, Dai Shimizu, Hiroshi Taka, Kohei Hashimoto, Shin Tanaka, Mikio Okazaki, Seiichiro Sugimoto, Shinichi Toyooka
2. 発表標題 A novel strategy 'In Vivo Lung Recovery' for prompt recovery from primary graft dysfunction after lung transplantation
3. 学会等名 THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART AND LUNG TRANSPLANTATION 42nd Annual Meeting & Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2023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
研究 分担者	杉本 誠一郎  (Sugimoto Seiichiro)  (40570148)	岡山大学・大学病院・准教授   (15301)	
研究 分担者	岡崎 幹生  (Okazaki Mikio)  (50467750)	岡山大学・医歯薬学域・准教授   (15301)	

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
---------	---------