

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09159

研究課題名(和文) 体外肺灌流装置を用いたマージナルドナー肺の肺葉機能診断法の開発

研究課題名(英文) Development of a diagnostic method for lung lobe function in marginal donor lungs using ex vivo lung perfusion.

研究代表者

新井川 弘道(Niikawa, Hiromichi)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80636027

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)：ドナ-両肺で移植不適と判断されても肺葉レベルでは依然機能が維持されている可能性がある。仮説を証明するため、局所肺炎を有するブタモデルを用い、開発した体外肺灌流装置(EVLP)によって標準的な肺機能評価に加えて、局所的肺機能評価を実施した。しかしながらCOVID-19拡大に伴う実験制限により予定が大幅に遅れ、現在入手した肺の局所画像、気管支鏡画像、呼吸・循環パラメータ、選択的血液ガス、生化学データの解析を行なっている。また採取された灌流液、局所的肺組織からの分子生物学的パラメータとの関連を検討し、局所的な移植適応評価が可能な新規パラメータの同定に注力している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、本研究で入手されたデータの解析と、それら結果に基づく局所的な肺移植適応評価が引き続き詳細に検討される予定である。本研究の仮説が証明されれば、脳死肺移植待機中に緊急避難的に実施されている生体肺葉移植を回避できる可能性があり、そのため、生体肺葉移植の最大の懸念である健常なドナー2名の手術におけるリスクを回避できる。さらには小児レシピエントへのダウンサイズした肺葉移植の可能性があると、待機期間中死亡率の低下に大きく貢献する可能性があるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Even if both donor lungs are deemed unsuitable for transplantation, function may still be preserved at the lung lobe level. To prove our hypothesis, we used a porcine model with focal lung inflammation and performed focal lung function assessment in addition to standard lung function assessment by ex vivo lung perfusion (EVLP) that we developed. However, due to experimental restrictions imposed by the COVID-19 expansion, the schedule was delayed significantly, and we are currently analyzing the obtained regional lung images, bronchoscopic images, respiratory and circulatory parameters, selective blood gases, and biochemical data. We are also focusing on identifying novel parameters that can be used to evaluate local indications for transplantation by examining associations with molecular biological parameters from collected perfusate and local lung tissue.

研究分野：呼吸器外科

キーワード：体外肺灌流 脳死ドナー マージナルドナー 肺葉移植

1. 研究開始当初の背景

世界的にドナー肺不足が問題となっているが、欧米では移植可能なドナー肺を増加させるために、移植不適と判断された肺を体外で灌流し、肺の保存、肺機能の再評価、もしくは治療を行う目的で Ex Vivo Lung Perfusion (EVL)が開発され、臨床で実績を上げている。本邦でもドナー肺の不足は深刻な問題であるが、メディカルコンサルタントシステムなどによる積極的な脳死ドナーへの介入、肺の機能維持・改善により、全ドナーの約8割の肺が移植に用いられているが(1)、依然としてドナー肺不足の解決には至っていない。

本邦では脳死肺移植待機リストに載りながらも、肺移植まで到達できずに死亡される患者の率、つまり待機死亡率は約35%にのぼり(2)、欧米におけるわずか数パーセントの待機中死亡率(3)と比較して大幅な差異が認められる。特に、本邦では小柄な女性や、小児レシピエントは肺のサイズがマッチするドナーが出現する可能性が極めて低いため、待機中死亡率が高くなる傾向がある。

臨床的にドナー肺全体で移植に不適と評価されても、比較的上葉は機能が維持され、肺移植の可能性が残されていることを研究代表者らは報告しており (ISHLT 2018)、ドナー肺でも機能が維持されている区域の(肺葉の)肺葉移植は、小児あるいは体格の小さな女性レシピエントへの移植数を増加させる可能性がある。

2. 研究の目的

我々は、全肺で移植不適な肺でも肺葉レベルでは機能が維持され、移植の可能性があるとの仮説を立てた。この仮説の証明のため、局所的に障害されたドナー肺を研究協力者の開発した EVLP を用いて体外にて灌流し、これまでの標準的な全肺での肺機能評価法に加えて、新たな局所的機能評価法を組み合わせることで、ドナー肺を局所(肺葉)ごとの機能評価、および肺葉レベルでの移植適応評価を可能にするプロトコルの確立を目的とした。

3. 研究の方法

初めに、大動物(ブタ)の誤嚥モデルを作成し、安定してドナーブタ肺の下葉もしくは上葉に、程度の異なる誤嚥性肺炎(肺障害)を起こす方法を確立した。

体外肺灌流は研究代表者等が開発したルンド式 EVLP システムを用い、ドナー肺を赤血球を含む組織灌流液にて2時間の灌流を行い、標準的な EVLP における肺評価指標(生理学的パラメータ、左房からの血液ガス分析、肺動脈圧、呼吸パラメーター、医師による触診・視診、肺虚脱テスト、気管支鏡所見)にて評価した。また、肺の局所的な評価方法として、これまで研究代表者等が報告した

1) 選択的血液ガス分析方法(4)

2) 超音波診断法(CLUE)(5)

を施行するとともに、研究協力者らが産総研で開発中であった、体外肺灌流装置を用いた酸素飽和度イメージングによる肺の局所酸素化能評価、サーモグラフィーによる局所温度計測を EVLP 灌流中に実施した。灌流中は1時間毎に灌流液が採取され、灌流後は肺葉ごと組織が採取され、wet/dry 比の計測に用いられるとともに、組織内炎症性サイトカインが計測された。また一部はホルマリン固定され、病理組織学的評価が行われ Lung injury score が独立した二人の病理医により判断された。

4. 研究成果

COVID-19 感染症拡大に伴う移動制限、実験実施制限により予定が大幅に遅れ、規模を縮小かつ効率化する必要が生じた。しかしながら産総研と共同の灌流実験において、呼吸パラメータ、循環パラメータ、生化学的データを入手。また、局所評価データとして、選択的血液ガス分析データ、肺の局所画像データ、気管支鏡画像データ、酸素飽和度イメージングによる局所酸素化能データ、サーモグラフィーによる局所肺表面温度データを蓄積することが可能になった。現在、これら局所的肺機能評価パラメータの解析を実施している。さらには採取された灌流液、肺組織炎症性サイトカイン、組織からの病理学的評価と比較することで、いずれの局所肺機能評価パラメータが移植適応評価に有用であるか、詳細に検討される予定である。

本研究の仮説が証明されれば、脳死肺移植待機中に緊急避難的に実施されている生体肺葉移植を回避できる可能性があり、生体肺葉移植の最大の懸念である健常なドナー2名の手術リスクを回避できるものと考えられる。さらには、小児レシピエントへのダウンサイズした肺葉移植の可能性があるなど、脳死肺移植待機期間中の死亡率低下に大きく貢献する可能性があると考えられる。

(参考文献)

- (1) Hoshikawa Y, Okada Y, Ashikari J, Matsuda Y, Niikawa H, Noda M, Sado T, Watanabe T, Notsuda H, Chen F, Inoue M, Miyoshi K, Shiraishi T, Miyazaki T, Chida M, Fukushima N, Kondo T. Medical consultant system for improving lung transplantation opportunities and outcomes in Japan. *Transplant Proc.* 2015 Apr;47(3):746-50.
- (2) Takashi Hirama, Miki Akiba, Tatsuaki Watanabe, Yui Watanabe, Hirotsugu Notsuda, Hisashi Oishi, Hiromichi Niikawa & Yoshinori Okada. Waiting time and mortality rate on lung transplant candidates in Japan: a single-center retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021 Nov 29;21(1):390.
- (3) https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/Default.aspx
- (4) Niikawa H, Okamoto T, Ayyat KS, Itoda Y, Farver CF, Hata JS, McCurry KR. A novel concept for evaluation of pulmonary function utilizing PaO₂/FiO₂ difference at the distinctive FiO₂ in cellular ex vivo lung perfusion—an experimental study. *Transpl Int.* 2019 Aug;32(8):797-807.
- (5) Ayyat KS, Okamoto T, Niikawa H, Itoda Y, Dugar S, Latifi SQ, Lebovitz DJ, Moghekar A, McCurry KR. DireCt Lung Ultrasound Evaluation (CLUE): A novel technique for monitoring extravascular lung water in donor lungs. *J Heart Lung Transplant* 2019 Jul;38(7):757-766.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	渡辺 有為 (Watanabe Yui) (20724199)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	岡田 克典 (Okada Yoshinori) (90323104)	東北大学・加齢医学研究所・教授 (11301)	

	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
研究協力者	迫田 大輔 (Sakota Daisuke)		
研究協力者	小阪 亮 (Kosaka Ryo)		

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