

機関番号 : 14301  
研究種目 : 若手研究 (B)  
研究期間 : 2009~2010  
課題番号 : 21791320  
研究課題名 (和文)  
マージナルドナー肺、心臓死ドナー肺の新しい評価法と治療法の開発  
研究課題名 (英文)  
Development of evaluation and treatment of marginal donor lungs and deceased donor lungs.  
研究代表者  
陳 豊史 (CHEN FENGSHI)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号 : 00452334

## 研究成果の概要 (和文) :

## 季節

肺移植におけるドナー不足を解消する手段として、近年、マージナルドナー肺や心臓死ドナー肺が、積極的に利用され始めている。このようなドナー肺の安全な利用のためには、ドナー肺の質を移植前に客観的に評価する必要がある。そこで、申請者は、中動物を用いて、体外循環回路 (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP) を利用しドナー肺の質を評価するモデルを確立した。さらに、マージナルドナー肺や心臓死ドナー肺を EVLP で灌流する自体が、いわゆる傷害肺を治療する手段となる可能性がある結果を導いた。今後、さらなるデータの集積を行い、EVLP の可能性を追求し、実際に薬剤を投与することなどで、傷害肺の治療法を開発していく。

## 研究成果の概要 (英文) :

To encounter the donor shortage in lung transplantation, marginal donor lungs and donor lungs after cardiac death have recently been utilized. It would be very important to evaluate such donor lungs before lung transplantation objectively for the safe use of these organs. Thus, the principle investigator established a model, by which the quality of the donor lungs could be assessed, using middle to large animal ex vivo lung perfusion (EVLP) circuit. Furthermore, we demonstrated the results in which EVLP itself could probably resuscitate the marginal donor lungs and donor lungs after cardiac death. From now on, we will accumulate more data regarding EVLP to pursue its possibility and also try to treat the injured donor lungs by administering several drugs during EVLP.

## 交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード: マージナルドナー肺、心臓死ドナー肺

## 1. 研究開始当初の背景

本邦での肺移植術後の 5 年生存率は 70%を

超え、欧米の約 50%を凌駕しているが、ドナー不足は欧米よりはるかに深刻で、多くの呼吸不全患者が肺移植の恩恵を受けることなく死亡している。本邦では、これまでに100例強の肺移植が行われているに過ぎず、しかも、その約3分の2が生体肺移植である。国際的にみて、異常とも思われるこのドナー不足を打開する手段として、現行のドナーとしての基準をみたさないような「マージナルドナー肺」や「心臓死ドナー (donation after cardiac death, DCD) 肺」の利用を積極的に考慮する必要がある。

申請者は、学振院特別研究員として、平成19年に半年間、ベルギーとカナダを中心に、欧米の肺移植臨床と研究の最前線、とくに DCD 肺移植について調査した。Controlled DCD donor (心停止の準備が可能)の方が、uncontrolled DCD donor (突然の心停止に対応)よりも、臨床での利用が容易であり、世界の現状としては、uncontrolled DCD donor からの肺移植は、スペインのみ (年間 20-30例)で行われ、その他の国では、controlled DCD donor からの肺移植が少しずつ行われている。さらに、申請者は、平成20年にカナダ国トロント大学にて、controlled DCD donor からの肺移植臨床に携わった。また、トロント大学では、体外循環回路を用いてマージナルドナー肺を評価後に肺移植を行うという世界初の臨床試験 (HELP study) を開始しており、申請者は、その臨床にも参加した。

このように、「マージナルドナー肺」、「DCD 肺」の利用における安全性の確立については、世界的に未だ黎明期であり、検討を要する事項は多い。なかでも、安定した成績をもつ「脳死ドナー肺」との違いを十分に検討することは、ドナー肺の質を正確に評価し、安全な移植を行うという意味で重要である。そこで、

この度、申請者は、このようなドナー肺を移植前に体外循環回路 (Ex Vivo Lung Perfusion: EVLP) を用いて正確に評価し、さらには治療を行うという計画を立案するに至った。

## 2. 研究の目的

申請者は、ドナー肺の虚血再灌流傷害を中心に、ラット体外循環回路を用いて「傷害肺」の評価および治療に関する検討を行ってきたが、次のステップとして、ヒトに近い大動物を用いた検討が必須であると考え、平成20年よりブタ体外循環回路を準備し、評価モデルの設定などについて、さまざまな検討を開始してきた。

ドナー肺の機能を移植前に EVLP を用いて正確に評価することは、移植後の primary graft failure を未然に防ぐという意味で重要である。さらに、同回路を用いて、肺保護薬の投与、ナノパーティクル粒子を用いた DDS の利用など、肺傷害を軽減する手法を開発することで、傷害肺を「治療し、いわば蘇生させる」ことが可能となる。

## 3. 研究の方法

肺移植における translational research として臨床に還元することを目標に、以下の研究を行う。なお、当初は、ブタを用いた中大動物実験を考慮していたが、総予算の関係上、ビーグル犬を用いた中動物実験系に変更した。

- (1) イヌ肺を用いた中動物 EVLP の確立と、同 EVLP を用いたイヌ傷害肺 (マージナルドナー肺、DCD ドナー肺) モデルの確立。
- (2) EVLP を用いて灌流することで、どのような効果が肺にもたらされるのかについての基礎的検討と、そ

の結果を用いた、EVLP 中の肺保護薬投与による、傷害肺治療の可能性についての検討。

#### 4. 研究成果

##### (1)

申請者は、これまでに京都大学で確立してきたブタを用いた中大動物 EVLP model を改変して、ビーグル犬を用いた中動物 EVLP モデルを確立した。動物のサイズの低下から、カニューラサイズや灌流速度など、EVLP を確立するのに、やや熟練した技術が必要であるが、安定したモデルを確立でき、約 8 時間の灌流にても、安定した肺機能の評価ができることも確認した。

また、大量輸液により肺水腫としたドナー（マージナルドナーモデル）から肺を摘出し、その後、EVLP にて肺機能を評価する実験を行い、EVLP にて最初の 1 時間以内の灌流にて、肺血管抵抗が低下し、肺水腫が改善していくという結果を得た。さらに、その状態が 8 時間程度は少なくとも持続することを実験的に証明した。

続いて、DCD モデルにて、4 時間の心停止後の温虚血による肺傷害が、EVLP によって緩和されうることを、EVLP 後に肺移植を行うモデルを用いて実験的に証明した。そのメカニズムがどのようなものであるかについては、今後、検討していく予定である。

##### (2)

(1) の結果に基づき、EVLP 自体でも、肺の保護効果が存在することを部分的にでも証明することができたため、そのメカニズムの解明と、さらに、EVLP 中に薬剤などを追加投与することを含めて、予備実験を開始している。

今後、還流後の肺移植実験を継続して行い、実際のマージナルドナーを用いた肺移植や、DCD 肺移植の臨床につながるような translational research を計画中であり、今後も当該分野における中心的研究の一つとして、位置づけられることに期待したい。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Okamoto T, Chen F, Zhang J, Yamada T, Nakayama E, Morikawa H, Bando T, Date H. Establishment of an ex-vivo lung perfusion model using non-heart-beating large pigs. *Transplant Proc* 42(5):1598-1601, 2010. 査読有
2. Okamoto T, Chen F, Zhang J, Choi H, Yamada T, Morikawa H, Nakayama E, Bando T, Date H. Comparison of ET-Kyoto solution and Perfadex solution in a pig ex vivo lung perfusion model: Impact of potassium level. *Organ Transplant*.15-2.2010 査読有
3. Cypel M, Sato M, Yildirim E, Karolak W, Chen F, Yeung J, Boasquevisque C, Leist V, Singer LG, Yasufuku K, DePerrot M, Waddell TK, Keshavjee S, Pierre A. Initial experience with lung donation after cardiocirculatory death in Canada. *J Heart Lung Transplant* 28: 753-758, 2009. 査読有
4. Cypel M, Yeung JC, Liu M, Anraku M, Chen F, Karolak W, Sato M, Laratta J, Azad S, Madonik M, Chow CW, Chaparro C, Hutcheon M, Singer LG, Slutsky AS, Yasufuku K, de Perrot M, Pierre AF, Waddell TK, Keshavjee S.

Normothermic ex vivo lung perfusion  
in clinical lung transplantation. N  
Engl J Med. 2011; 364(15): 1431-40.  
査読有

〔学会発表〕(計 14 件)

1. 中島大輔、陳 豊史、山田 徹、阪本 仁、大角明宏、藤永卓司、庄司剛、阪井宏彰、板東徹、伊達洋至。常温肺体外灌流—normothermic ex-vo lung perfusion(EVLP)—による心停止ドナー肺の回復。O06-04 第 28 回日本呼吸器外科学会総会、大分、2011.
2. Chen F, Ishii H, Shoji T, Fujinaga T, Sonobe M, Ikeda T, Nakata T, Nakajima D, Sakamoto J, Osumi A, Sakai H, Bando T, Kubo T, Date H. Challenge in size matching in pediatric single lobar lung transplantation using three-dimensional computed tomographic volumetry. Abstract#702, 30th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, April 13 - 16, 2011.
3. Nakajima D, Yamada T, Chen F, Sakamoto J, Ohsumi A, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H. Reconditioning of lungs from non-heart-beating donors with normothermic ex vivo lung perfusion. Abstract#91, 30th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, April 13 - 16, 2011.
4. Yamada T, Nakajima D, Sakamoto J, Chen F, Okamoto T, Ohsumi A, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H. Reconditioning of lungs with pulmonary edema in ex vivo lung perfusion circuit. Abstract#422, 30th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, San Diego, April 13 - 16, 2011.
5. 中島大輔、山田 徹、陳 豊史、阪本 仁、大角明宏、藤永卓司、庄司剛、阪井宏彰、板東徹、伊達洋至。常温肺体外灌流—normothermic ex-vo lung perfusion(EVLP)—による心停止ドナー肺の回復。第 27 回肺および心肺移植研究会 2011.1.29 岡山市
6. 阪本 仁、山田 徹、陳 豊史、中島大輔、高橋鮎子、里田直樹、藤永卓司、庄司剛、阪井宏彰、板東徹、伊達洋至 イヌ心停止ドナー肺移植モデルにおける臓器摘出前の換気によるグラフト肺保護効果 045 第 46 回日本移植学会総会 2010.10.22 京都
7. 阪本 仁、山田 徹、陳 豊史、中島大輔、菊地柳太郎、小島史嗣、大角明宏、高橋鮎子、里田直樹、藤永卓司、庄司剛、阪井宏彰、板東徹、伊達洋至 中動物肺移植モデルを用いた、摘出前換気による心停止ドナー肺の保護効果 OP-07 第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会 大阪 2010.10.24-27
8. Sakamoto J, Yamada T, Chen F, Nakajima D, Kikuchi R, Kojima F, Osumi A, Takahashi A, Satoda N, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H. Protective effect of ventilation before organ procurement on graft lungs donated after cardiac death in a canine lung transplantation model.O11.04 XXIII International Congress of The Transplantation Society Vancouver, Canada Aug 15-19, 2010
9. Cypel M, Yeung JC, de Perrot M, Karolak W, Chen F, Sato M, Azad S, Madonik M, Hutcheon M, Chaparro C, Chow CW, Yasufuku K, Pierre A, Singer LG, Waddell TK, Keshavjee S. Ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation – The “HELP” trial. Abstract #258 30th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Chicago, April 21-24, 2010.
10. 中島大輔、山田徹、阪本仁、陳豊史、岡本俊宏、張吉天、高橋鮎子、里田直樹、藤永卓司、庄司剛、阪井宏彰、板東徹、伊達洋至。長時間常温体外循環 (Ex vivo lung perfusion) の確立 P017-05 日本呼吸器外科学会総会、仙台、2010.
11. Okamoto T, Yamada T, Morikawa H, Nakayama E, Satoda N, Zhang J, Takahashi A, Zhao X, Chen F, Fujinaga T, Shoji T, Sakai H, Bando T, Date H. Novel surgical training system of lung transplantation in continuous pulmonary perfusion and ventilation using pig heart-lung blocks. Abstract #430 30th Annual Meeting of the International Society for Heart and Lung Transplantation, Chicago, April 21-24, 2010.
12. 陳 豊史, Marcelo Cypel, Wojtek Karolak, Shaf Keshavjee, Andrew

Pierre, 板東 徹、伊達洋至。心臓死ドナーからの肺移植：トロント大学における経験。O-149 第 62 回日本胸部外科学会定期学術集会。2009.10.13, 横浜

1 3. 陳 豊史。肺移植 Clinical fellow を通して感じたこと。W1-5 第 62 回日本胸部外科学会定期学術集会。2009.10.11, 横浜

1 4. 陳 豊史、岡本俊宏、山田 徹、張吉天、青山晃博、藤永卓司、森川洋匡、高橋鮎子、里田直樹、庄司剛、阪井宏彰、板東徹、伊達洋至。マージナルドナー肺、心臓死ドナー肺の新しい評価と保護法。S5-3 第 45 回日本移植学会総会 2009.9.18, 東京

〔図書〕(計 1 件)

陳 豊史、伊達洋至。肺移植の最前線：新しいドナーソースからの肺移植－心臓死ドナーを中心としたマージナルドナーからの肺移植－移植 2009; 44: 415-20.へるす出版

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.thoracic-kyoto-u.gr.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

陳 豊史 (CHEN FENGSHI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00452334

