

機関番号：14301
研究種目：若手研究（B）
研究期間：2009～2010
課題番号：21791321
研究課題名（和文）
ラット心停止ドナー肺の肺障害評価
研究課題名（英文）
Evaluation of lung injury by non-heat-heating donor in rats.
研究代表者
山田徹（YAMADA TETSU）
京都大学・医学研究科・研究協力員
研究者番号：90544347

研究成果の概要（和文）：

心停止ドナーを心停止導入条件の違いにより検討することにより、臨床的背景に応じたドナー肺の評価と利用を促進することを目的としているラット肺 Flush 実験を行った。この実験により心停止導入条件による肺障害の違いと特徴を確認することができた。次に、ラット体外循環モデルを用いて虚血再循環後のラット肺の生理学的機能解析を行った。再灌流後半では肺血管抵抗は VF 群が無呼吸群と心拍動群よりも高いことが確認された。臨床的背景に応じたドナー肺の評価の所見の確立に繋がっていくこととなる。

研究成果の概要（英文）：

Considering the difference in introduction of cardiac arrest cardiac arrest donors, Flush rat lung experiments that aim to promote the use of donor lung evaluation and clinical response to the background. Were able to determine the characteristics and differences in lung injury due to cardiac arrest by the introduction of experimental conditions. Next, we analyzed the physiological function of rat lungs after ischemia-re-circulating extracorporeal circulation using a rat model. In the late reperfusion pulmonary vascular resistance was higher than in the group confirmed that the apnea group and the heart beat a group of VF. The findings will lead to the establishment of the evaluation according to the clinical background of the donor lung.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医学

科研費の分科・細目：胸部外科・886

キーワード：心停止ドナー・肺移植・肺障害

1. 研究開始当初の背景

肺移植治療における克服すべき問題点のひとつにドナー肺不足が挙げられ、その解消の一手段として心停止 (DCD) ドナー肺移植が世界的に始まっている。一方、DCD ドナー肺を使用して安全かつ有効な肺移植治療を行うためにはドナーの臨床状況に応じた肺障害評価が必要不可欠である。

2. 研究の目的

肺移植治療は終末期慢性呼吸器疾患に対する治療法として世界的に定着してきた。欧米での5年生存率は約50%、本邦では2008年現在までに約110例と限られた症例数ながら5年生存率約70%と良好な成績が報告されている。しかし、肺移植適応と判断された患者の多くが待機期間中に肺移植を受けることなく死亡しており、ドナー肺不足は克服すべき問題点のひとつである。ドナー肺の不足は特に本邦では脳死への不十分な社会的認識も影響して深刻であり、肺移植症例の内に生体肺移植が約半数と欧米と比較して大きな割合を占めている。このようなドナー肺不足の解消のために、DCD ドナー肺移植が世界的で行われつつある。

3. 研究の方法

controlled donor と uncontrolled donor での心停止導入条件の違い

controlled donor では人工呼吸の中止による無呼吸から一定時間以内に心停止に到ったものからドナー肺を摘出している(Snell GI. *Am J Transplant*, 2008)。

一方で uncontrolled donor では大半は心血管系疾患、外傷などで突然の心停止に到ったものが想定される。心停止の発生状況とそれに伴う心停止後の温虚血時間は異なるが、同時に心停止導入に到る条件も異なる。

ラット肺を用いた心停止ドナー肺の Flush 実験

我々のグループでは以前、マウス肺の心停止後における上皮細胞特異的接着分子の mRNA 発現を検討した (Chen F. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2008)。これらの基礎実験を本に、我々はラット肺を用いた心停止ドナー肺の Flush 実験において、心停止条件により有意な差が認められることを明らかにした。

4. 研究成果

ラット肺 Flush 実験を行った。すなわち、異なる心停止導入条件によるラット肺の肺血管抵抗を肺血管床を Flush することにより評価する。この実験により心停止導入条件による肺障害の違いと特徴を確認することができた。次に、我々が確立し、他の研究でもこれまでにその有効性を証明してきたラット体外循環モデルを用いて虚血再循環後のラット肺の生理学的機能解析を行った。すなわち280-320g のオス Lewis rat を用いて、心拍動群、無呼吸群、VF 群の3群(n=8)を設定した。無呼吸群、VF 群では心停止後、150分の温虚血の後、20ml 4℃の細胞外液低 K デキストラン保存液を用いて20cm水柱より肺血管床の Flush を行

ったのち、Total lung capacity (TLC) maneuver により同一条件下に気道を十分に開存させた。心拍動群では心拍動下に Flush を行った後、同様に TLC maneuver を行った。ラット肺体外循環装置を用いて肺の生理学的検討を行った。この結果、ラット体外循環モデルにおける生理学的機能評価においては酸素化能、気道抵抗、再灌流中の浮腫では有意に無呼吸群、VF 群、心拍動群の順で肺傷害は重度であった。また、再灌流後半では肺血管抵抗は VF 群が無呼吸群と心拍動群よりも高いことが確認された。

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0件)

[学会発表] (計5件)

1) 山田 徹、陳 豊史、阪本 仁、中島 大輔、里田 直樹、高橋 鮎子、園部 誠、藤永 卓司、庄司 剛、阪井 宏彰、板東 徹、伊達 洋至。心ビークル犬を用いた長時間肺体外循環 Ex vivo lung perfusion (EVLV)回路の確立。2010年1月30日。日本心肺移植研究会。大阪

2) T. Yamada, F. Chen, J. Sakamoto, D. Nakajima, N. Satoda, A. Takahashi, T. Shoji, T. Fujinaga, H. Sakai, T. Bando, and H. Date.

Injury of Donor Lungs from Donation after Cardiac Death in Various Settings; Investigation by RT-PCR and Pathology. 2010年4月21-24日。ISHLT 国際心肺移植学会。シカゴ

3) T. Yamada. The International Society for Heart and Lung Transplantation. 29th Annual Meeting and Scientific Sessions. April 22 - 25, 2009. Paris

4) T. Yamada, F. Chen, J. Zhang, T. Okamoto, T. Fujinaga, H. Morikawa, I. Matsumoto, N. Satoda, A. Takahashi, T. Shoji, H. Sakai, T. Bando, and H. Date.

How the cause of death affects the quality of DCD donor lung? - An experimental study. 2009年9月18日。日本移植学会。東京

5) 山田 徹、陳 豊史、阪本 仁、中島 大輔、里田 直樹、高橋 鮎子、松本 泉、藤永 卓司、庄司 剛、阪井 宏彰、板東 徹、伊達 洋至。心停止条件による心停止ドナー肺傷害の検討。2009年10月12日。日本胸部外科学会。横浜

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[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

山田 徹 (YAMADA TETSU)

京都大学・医学研究科・研究協力員

研究者番号：90544347