The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Inhaled Hydrogen Gas Therapy for Prevention of Lung Transplant-Induced Ischemia/Reperfusion Injury in Rats
Author(s)	川村, 知裕
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59777
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【110】

氏　　名	川　村　知　裕（かわ むら とも ひろ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５９３６　号
学位授与年月日	平成25年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Inhaled Hydrogen Gas Therapy for Prevention of Lung Transplant-Induced Ischemia/Reperfusion Injury in Rats （水素ガス吸入による肺移植後虚血再灌流傷害の軽減；ラット肺移植モデルによる検討）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　奥村　明之進 （副査） 教　授　嶋津　岳士　　教　授　伊藤　壽記

論　文　内　容　の　要　旨

〔目　的(Purpose)〕

肺移植は他の治療手段に抵抗性のある末期肺疾患に対する唯一の治療法であるが，移植後の原発性移植片機能不全(Primary graft dysfunction; PGD)が起こり易いことなど肺移植特有の問題があり，他の臓器移植に比べて5年生存率が低い．PGDは虚血再灌流傷害の重篤なもので，移植直後72時間以内に発生する急性肺傷害であり，肺移植後早期死亡率の主な要因となっている．また虚血再灌流傷害は，肺移植後慢性期の閉塞性細気管支炎のリスクも増加することが知られている．肺移植後虚血再灌流傷害の軽減は，短期・長期肺移植成績向上の重要な課題の一つである．近年水素ガスは，活性酸素種(Reactive oxygen species; ROS)，中でも強力な酸化力を持つ，ハイドロキシルラジカル(・OH)とパーオキシナイトライト(ONOO-)を，選択的に除去することが示された．それ以降水素ガスは，基礎・臨床試験でさまざまな臓器保護作用を持つ医療ガスであることが証明されており，新たな治療手段として期待されている．今回ラット肺移植モデルを用い，レシピエントもしくはドナーに水素ガス吸入させることにより，肺移植後虚血再灌流傷害できるかどうかについて検討を行った．

〔方法(Methods)〕

①レシピエント治療実験；ドナーラット（ルイス）より左肺グラフト摘出し，保存液内で6時間冷保存後，同系ラット（ルイス）に左肺同所移植を施行．レシピエントに対し2%水素と98%酸素の混合ガスを，移植手術開始時から再灌流1時間後まで投与し再灌流2時間後評価した．対象群の混合ガスとして，2%窒素および2%ヘリウムを同様に使用した．

②ドナー治療実験；2%窒素または2%水素と98%酸素の混合ガスを，ドナー（ルイス）に人工呼吸にて3時間投与後，左肺グラフト摘出し，吸入ガスをグラフト内に残留させたまま，保存液内に4時間冷保存．その後異系レシピエント(BN)に移植を施行し，再灌流2時間後評価した．

〔成績(Results)〕

①窒素，ヘリウム群において，移植後2時間の血中酸素濃度の低下を認めた．水素群では対象群に比べ，ガス交換能は有意に改善した(pO_2 :2% N_2; 120.3±27.4, 2% He; 91.8±15.9, 2% H_2; 224.1±40.1 Data; Mean±SE [mmHg])．グラフトの脂質過酸化を検討したところ，水素群では有意に減少しており，水素の抗酸化作用が示された．さらに水素群では，炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-6）mRNAは有意な減少，抗アポトーシス分子(Bcl-2, Bcl-xL)が有意な増加，アポトーシス促進分子(Bax)の有意な減少を認めた．レシピエントに対する水素ガス投与は，移植後虚血再灌流傷害を軽減することがわかった．

②3時間人工呼吸＋4時間冷保存後の窒素群のグラフトでは，移植後2時間のガス交換能低下，炎症性サイトカイン（TNF-α，IL-6）mRNA・アポトーシスの増加を認めたが，水素群においてはこれらの有意な改善が認められた(pO_2 : 2% N_2; 148.3±29.5, 2% H_2; 322.0±57.8, Data; Mean±SE [mmHg])．ドナーのみの投与でも，水素ガスは移植後虚血再灌流傷害が軽減することがわかった．移植前グラフトの検索では，組織像，炎症性サイトカインなど明らかな差は認めなかったが，水素投与群ではグラフト内のヘムオキシゲナーゼ(HO)1が増加を認めた．水素によるHO-1の誘導が，その臓器保護作用のメカニズムのひとつと考えられた．

〔総　括(Conclusion)〕

レシピエント・ドナーいずれにおいても，水素ガス吸入は肺移植後虚血再灌流傷害を軽減した．水素ガスはラジカルスカベンジャーとしてだけではなく，細胞保護性タンパクを誘導することにより水素吸入は肺移植のあらゆるステップで効果を発揮する，有効な治療手段であると考えられた．

論文審査の結果の要旨

肺移植は呼吸不全の治療として確立しているが，その成績は未だ満足すべきものではない．肺移植後の虚血再灌流傷害は，肺移植後の予後を改善するために克服すべき重要な課題の一つである．水素は新たな医療ガスとして近年その治療効果が証明されつつある．

今回，申請者はラット左肺移植モデルを用い，レシピエントへの水素投与が肺移植後の血中酸素濃度の改善，脂質酸化・炎症性サイトカイン・アポトーシスの減少をもたらすことを示した．さらに，ドナーのみの水素投与も移植前に肺内でヘムオキシゲナーゼ1の誘導を通じて，移植後の虚血再灌流傷害を軽減することを示した．

このように，レシピエントまたはドナーにおいて，水素ガスの吸入が肺移植後の虚血再灌流傷害を軽減する可能性を明らかにした．

本研究は臨床応用の可能性が高く，肺移植の成績成績向上に大きなインパクトが期待される．以上より申請論文は学位論文に値すると考えられる．