

劉 中誠 論文内容の要旨

主 論 文

モルモット-ラット間の異種肺移植体外式灌流モデルにおける FUT-175 の移植肺保護作用について

Protective effect of FUT-175 on pulmonary function of xenografts in a guinea pig-to-rat lung
perfusion model

劉 中誠、田川 努、永安 武

掲載雑誌名：ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA, 掲載号数等未定

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
主任指導教員：永安 武 教授

【緒 言】

異種移植は移植臓器ドナー不足解決の一手段として研究されているが、その生着には超急性拒絶反応時の抗原抗体反応により惹起される補体活性化の制御が重要となる。

一方、セリンプロテアーゼ阻害剤である FUT-175(メシル酸ナファモスタット)は強力で安定した酵素阻害作用を持つほか、強い抗補体作用を有することが示され、異種間の心移植や肝移植モデルにおいて異種臓器グラフト生着延長効果が明らかにされている。

今回我々は、小動物用肺機能解析装置を用いた *ex vivo* 異種肺灌流モデルを作成し、超急性拒絶反応における FUT-175 の異種肺移植片に対する肺機能保護効果について検討した。

【実験モデルと方法】

Lewis ラットと Hartley モルモットを用いて実験モデルを作成。それぞれ 6 例ずつ、同種移植群(I 群)、異種移植群(X 群)、FUT-175 を投与された異種移植群(XF 群) の 3 群を作成した。XF 群には、移植臓器への血流を再開する前に、体外循環経路内に FUT-175 を 10mg 投与した。評価項目として、補体活性に関して CH50(50%の溶血を引き起こす補体活性)を再灌流前後で測定した。また、肺動脈圧(PAP 係数; Pulmonary arterial pressure index)、動的肺コンプライアンス、気道内圧についても検討した。さらにヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を用いて、移植肺組織内の形態学的変化を比較し、免疫蛍光法で IgM、IgG、補体 C3 の発現を再灌流後に観察した。

【結 果】

移植肺の体外灌流に関して、X 群では、再灌流後 15 分以内に急激な気道内の粘液分泌の増加と肺鬱血をきたし、15 分以降の肺機能の評価が困難であった。I 群と XF 群においては再灌流後 60 分経過しても、気道内粘液分泌物の増加を認めなかった。

補体活性(CH50)は、I 群、X 群とも再灌流 5 分後に再灌流前の 80% のレベルに低下し、I 群では時間の経過とともに徐々に減少した。一方で XF 群では再灌流 5 分後には再灌流前の 30% 程度のレベルであり、X 群よりも有意に低かった($P < 0.01$)。この補体の活性抑制は再灌流後 60 分間持続した。

肺動脈圧は、I 群では再灌流後 60 分まで再灌流前と同レベルであったが、X 群では再灌流後に上昇した(PAP 係数が 5 分後 1.17、15 分後 1.50)。XF 群では 5 分後の PAP 係数 0.85、15 分後では 0.73 と低いレベルを保ち、X 群との比較で有意差を認めた($P < 0.01$)。同様に動的肺コンプライアンスの測定でも、X 群に比し XF 群で有意に改善がみられた。

組織の HE 染色で、I 群では再灌流前後で肺胞・動脈腔ともに大きな変化を認めなかった。X 群では肺胞内出血と、動脈壁内平滑筋の肥厚のために血管腔の狭小化を認めた。XF 群では肺胞内出血は認めず、動脈壁肥厚も軽度であった。IgM、IgG、C3 の肺動脈上皮への沈着は、X 群・XF 群で認められたが、I 群では軽度であった。

【考 察】

モルモット・ラット間の異種肺灌流モデルにおいて、FUT-175 をレシピエントであるラットの血中に投与することにより、異種ドナーであるモルモット肺において、機能解析が可能である灌流時間が 15 分から 60 分以上に延長した。さらに灌流中のグラフの肺機能を測定した結果、肺動脈圧、肺血管抵抗の上昇と、動肺コンプライアンスの低下を防止することが示された。これらは FUT-175 による補体の古典的経路と副経路の活性化抑制のみならず、凝固系カスケードの活性化抑制効果も加味された結果と考えられた。その他にも炎症性サイトカインや好中球エラスターゼなどによって引き起こされる微小循環障害の抑制効果など、FUT-175 の多岐に亘る薬理作用が関与していると考えられた。

今回 ex vivo の実験系を作製したが、投与した FUT-175 の血中半減期を含めた薬物動態は当然 in vivo とは異なると考えられ、結果をそのまま in vivo にあてはめることはできないが、FUT-175 を代表するプロテアーゼインヒビターが、異種肺移植の拒絶反応治療において有効な薬剤となる可能性が示唆された。