

学 位 論 文 要 旨

研究題目 Donor pretreatment with carbon monoxide prevents
ischemia/reperfusion injury following heart transplantation in rats

一酸化炭素によるドナー前処置が及ぼすラット心臓移植後虚血再灌流障害の予防効果

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 生体応答制御 系

救急集中治療医学 (指導教授 小谷 穰 治)

氏 名 藤 崎 宣 友

【背景、目的】

近年、集中治療領域では吸入ガス療法に関心が高まっている。高濃度の一酸化炭素 (Carbon Monoxide: CO) 吸入はヘモグロビン親和性が酸素より強いため組織低酸素症を起こす事はよく知られているが、一方で低濃度の CO 吸入は細胞保護作用を有し、臓器移植後の拒絶反応や炎症を抑制する事も示されている。また CO 中毒患者が心臓移植のドナーとなり得る事も示されている。経気道的吸入療法は簡便な手段であり、集中治療室で臓器提供ドナーが前処置として CO 吸入療法を行う事を想定し、その治療が適切、かつ安全なものか検証するため、ラット心臓移植モデルを用い検討を行った。

【方法】

8~9 週齢、体重 200~250 g の雄性 LEW ラットを使用した。ドナーラットは臓器摘出 24 時間前から専用チャンバー内 CO 吸入を行った。心臓グラフトを採取し、8 時間保存した後、レシピエントの腹部に異所性心臓移植を行った。正常ラット群、移植 Air 吸入群、移植 CO 吸入群の 3 群で、移植後 3 時間後の血清生化学検査、移植心の形態学的評価、炎症関連因子の mRNA 発現の評価を行った。移植後 6 時間後の心臓組織内へのマクロファージ浸潤を病理学的に測定した。

また 24 時間の CO 吸入前処置による影響を Gene array により網羅的に検索した。

【結果】

CO 吸入により心筋特異的な逸脱酵素の低下を認め、形態学的特徴の肉眼的評価でも、CO 吸入群で有意に障害が軽減されていた。移植された心臓グラフトを用い RT-PCR を行った結果、炎症性サイトカインは抑制され、血管内皮細胞増殖因子で有意に発現が増加していた。また心筋組織内へのマクロファージ浸潤も CO 群で有意に少なかった。一方 Gene array では虚血再灌流障害予防に関連する遺伝子を検出することはできなかった。

【結語】

移植ドナーの低濃度一酸化炭素吸入は炎症性メディエーターの発現を抑制することで心臓移植後の虚血再灌流障害を軽減する。