

審査の結果の要旨

氏名 岡村 賢一

本研究は、若年レシピエントにおける大動脈ホモグラフトの移植後石灰化に関して、血流影響下でのモデル確立とリン吸着薬である炭酸ランタンの治療効果及び有害事象を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. これまで大動脈ホモグラフトの基礎実験モデルは、ラット皮下移植モデルまたは成獣を用いた血流影響下モデルのみであったが、離乳直後（生後7週）の若年ウサギを用いることで、世界で初めて基礎実験における大動脈ホモグラフト移植後の石灰化モデルを確立した。また、本モデルにおける適切な観察期間は術後8週であることが示された。
2. 若年レシピエントにおいて大動脈ホモグラフト移植後の石灰化は、生理的な高リン血症に加えて移植に伴う炎症反応亢進によって惹起されることが知られている。そこでリン吸着薬である炭酸ランタンを上記モデルに投与し、若年レシピエントにおける大動脈ホモグラフト移植後石灰化の抑制効果を示した。また、投与期間に応じた石灰化抑制効果の検討において、術後2週間の炭酸ランタン投与でも十分な効果が得られることを示した。副次的な効果として、炭酸ランタンは大動脈ホモグラフトの内膜肥厚を抑制する効果も有することも示された。
3. 炭酸ランタンによる慢性的な低リン血症が、若年レシピエントに及ぼす影響を検討するために、低リン血症による代表的な有害事象として成長障害・貧血・骨強度を検討した。長期間（本研究では4週以上）の炭酸ランタン投与は、成長障害・貧血・骨軟化を来すことが示された。一方で、炭酸ランタンの投与期間が術後2週間以内の場合は、有意差のある有害事象を認めなかった。
4. 炭酸ランタンの石灰化抑制効果が示された一方で、炭酸ランタンの投与にも関わらず石灰化を有する大動脈ホモグラフトが散見された。それらの共通点は摘出時のグラフトに流れる血流が早いことであったため、データを多変量解析すると石灰化の独立した因子として、摘出時グラフト流量と炭酸ランタン投与量の2因子が挙げられた。以上から、大動脈ホモグラフトに流れる血流速度も石灰化に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

以上、本論文は若年ウサギを用いた血流影響下大動脈ホモグラフト移植後石灰化モデルにおいて、炭酸ランタンの石灰化及び内膜肥厚の抑制効果を示したとともに、短期間（本研究では2週間以内）の炭酸ランタン投与は有害事象を最小限に抑え治療効果を有するこ

とを明らかにした。本研究は、先天性心疾患や感染性大動脈疾患で用いられる大動脈ホモグラフトの最大の欠点である石灰化を抑制することに成功したものであり、将来救命率の向上や再手術の回避に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。