

審査の結果の要旨

氏名 李 洋伸

本研究は若年者における大動脈ホモグラフトの移植後石灰化に対する炭酸ランタンの治療効果を明らかにするため、ブタ下行大動脈への同所性移植モデルを作成し、ホモグラフトの凍結・解凍処理方法や炭酸ランタンの投与量を実臨床に即して検証を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 若年者の生理的な高リン血症はホモグラフト移植に伴う炎症反応と相まって移植後グラフトの早期石灰化に重要な役割を演じることが、ラット新鮮グラフトを用いた先行研究によって示されている。本研究ではリン吸着薬である炭酸ランタンを臨床使用量に準じて生後5週のレシピエントに移植後4週間投与した結果、移植後ホモグラフトの中膜石灰化が抑制され、グラフト中カルシウム含有量が約40%減少することが示された。
2. ドナーから摘出した下行大動脈ホモグラフトにおいて、凍結保存・解凍の過程でグラフト中膜の間質組織に構造変化が生じ、平滑筋細胞は可逆的または不可逆的傷害を受けることが示された。また移植後ホモグラフト中膜において、平滑筋細胞および弾性線維は壊死により石灰化を呈しており、凍結・解凍により引き起こされた細胞アポトーシスも移植後グラフト石灰化に関連していることが示唆された。一方、炭酸ランタン投与は細胞外リン濃度を減少させることにより、移植後グラフト中膜の残存平滑筋細胞や弾性線維に対して保護的に作用し、凍結処理によって可逆的な傷害を受けた平滑筋細胞の再生・回復が促進される可能性が示唆された。
3. 凍結・解凍後のドナーホモグラフト内皮細胞は一部が剥離・脱落するも、移植後には再内皮化を示し、ホモグラフトの抗血栓性を裏付ける根拠であると考えられた。また同時に移植後ホモグラフトには軽度の内膜肥厚が生じ、肥厚した内膜には線維芽細胞、平滑筋類似細胞および線維組織の増生を認めたが内膜石灰化には至らなかった。これらの移植後グラフト内膜変化は炭酸ランタン投与の有無に関わらず生じた。
4. 血液学的検査では、ホモグラフト移植・摘出時のヘマトクリット値および血漿LDH値において両群間に有意差を認めなかった。また、体重増加率および摘出時の大腿骨長、大腿骨密度、大腿骨強度において両群間に有意差を認めなかった。

以上、本論文は若年者に対する凍結保存ホモグラフト移植において、炭酸ランタンを術後短期間投与することにより、溶血性貧血、成長障害、骨軟化症などの重大合併症を起こすことなく移植後グラフト中膜石灰化を抑制できる可能性があることを明らかにした。

本研究は凍結保存されたホモグラフトの炭酸ランタンによる移植後石灰化抑制効果を大動物レベルで初めて明らかにし、今後小児心臓外科領域におけるホモグラフト耐久性の向上、石灰化による早期グラフト不全の回避および再手術率の減少に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。