

論文の内容の要旨

論文題目：

肺移植後グラフト不全の予測は可能か？ 移植前ドナー肺の遺伝子発現解析の有用性

氏名：

安樂真樹

要旨：

肺移植において、術後の移植グラフトの障害である primary graft dysfunction (PGD) は急性期術後死因としてその3割程度を占めるが、いまだに PGD を術前（移植前）に予測することは困難である。PGD 発症要因として、大きく3つに分けて考えると、（1）ドナー肺に起因するもの（ドナー肺摘出以前、また摘出・保存による組織障害）、（2）レシピエントに起因するもの（原疾患、術前状態など）、（3）ドナー肺とレシピエントの複合的な因子（抗原抗体反応、手術の技術的困難など）によるものが考えられる。一般にドナー肺のリスク因子は、移植前の肺ガス交換能や感染の存在（胸部レントゲン写真、気管支鏡所見、血液ガス分析など）、人工呼吸管理の期間などの臨床因子で総合的に評価しているのが現状である。しかしガス交換能が良く、感染の所見も認めていないドナー肺が、術後重度の PGD を生じることもある。

そこで今回、移植前のドナー肺の特定の遺伝子発現や遺伝子発現パターンが肺移植後 PGD と関連があると仮説を立てることにより本研究を行った。移植直前のドナー肺の遺伝子発現解析は DNA マイクロアレイを用いて検討した。本研究はトロント大学倫理委員会の承認の下に

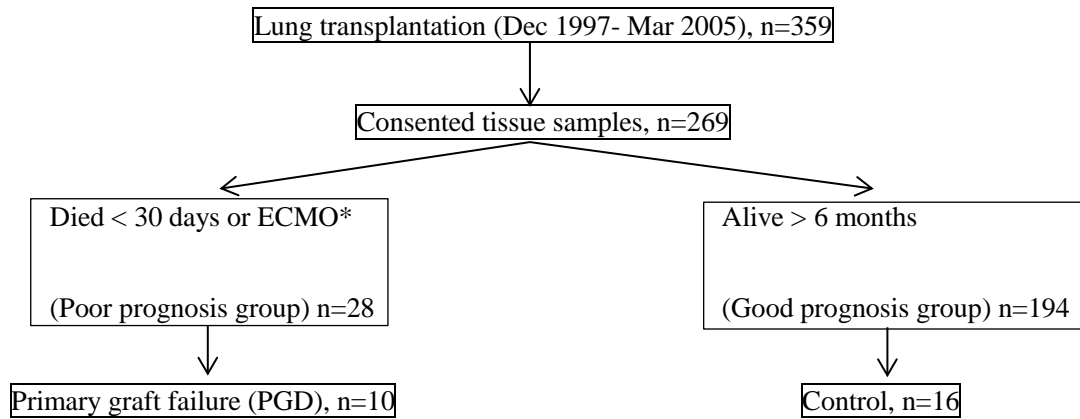
実施され、研究対象となった全ての症例より組織使用に関してインフォームドコンセントを得て行われた。

肺移植後に重度の PGD を生じたドナー肺の組織サンプル（10 症例）と、移植術後に PGD を起さず予後良好であったドナー肺サンプル（16 症例）を比較した。症例選択について図 1 に示す。レシピエントの臨床的患者背景として、重度 PGD を生じた症例群と予後良好であった症例群を、原疾患、年齢、性別、移植術式（両側肺もしくは片肺移植の別）でマッチさせることでレシピエント因子が予後に与える影響を最小限にした。また選択された症例において、PGD 群と予後良好（コントロール）群間のドナーリスク因子（年齢、喫煙歴、ABO 適合、人工呼吸器装着期間など）に有意な差を認めなかった。

両群比較で有意に高発現、もしくは低発現していた遺伝子を選択しその発現パターンについてさらに別のドナー肺組織（81 症例）で検討し、特定の遺伝子の発現プロファイルが肺移植の術後予後因子に成り得ることを示した（図 2）。

以上より、移植前ドナー肺組織の遺伝子発現解析は、より正確な移植術後の予後予測に寄与する可能性があることを示すことができた。今後ドナー肺評価において分子生物学的手法を導入することは、より正確な術後予後予測に寄与するのみならず、近年臨床導入が進みつつある ex-vivo lung perfusion（EVLP, 体外ドナー肺灌流）による肺障害軽減や治療効果の評価にも応用できることが期待される。

図 1. 肺移植術後 primary graft dysfunction (PGD)の予測遺伝子を解析するための症例選択フローチャート



* ECMO; extracorporeal membrane oxygenation

図 2. 選択された遺伝子の発現パターン（高発現群、低発現群）によって、肺移植後の生命予後が有意差を持って分かれることが示された (n=81, test set)

