



Title	新規人工酸素運搬体HemoActを用いた脳虚血再灌流障害治療開発に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	月花, 正幸
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第12999号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70399
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2378
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Masayuki_Gekka_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 月花 正幸

主査 教授 田中 真樹
審査担当者 副査 教授 吉岡 充弘
副査 教授 神谷 温之
副査 教授 西村 正治

学 位 論 文 題 名

新規人工酸素運搬体 HemoAct を用いた脳虚血再灌流障害治療開発に関する研究
(Studies on neuroprotective therapy for cerebral ischemic-reperfusion injury using HemoAct)

本研究では、脳虚血再灌流障害の治療法開発のため、新規の人工酸素運搬体 HemoAct の効果をも *in vivo* と *in vitro* の両方の系を用いて調査した。実験では、糸栓子法で作成した脳虚血再灌流モデルラットに HemoAct を経動脈的に投与し、その神経保護効果を検討するとともに、再灌流後の微小血流動態への影響を組織学的に調べた。また、ラット脳微小血管内皮細胞に低酸素・再酸素化処理を行い、HemoAct の効果を検討した。その結果、HemoAct は脳虚血再灌流障害に対し強い神経保護効果を示し、微小血管レベルでの効果が明らかとなった。また、*in vitro* の実験において HemoAct は強い抗酸化能を示した。これらの結果は、HemoAct が微小の酸素運搬体であると同時に、アルブミンとしての特性も有することを示しており、実際に脳虚血再灌流障害に対する高い神経保護効果が証明されたことから、今後の脳梗塞治療への様々な応用が期待される。

日程の都合上、審査会は2回にわたって開催された。まず副査の西村正治教授から、①酸素解離曲線の左方移動は機能的に有効であるのか、②神経保護効果はアルブミン成分によるもので、酸素供与体としての特性が機能改善に役立っているか疑問である、との指摘があった。申請者は、①酸素解離曲線が左方移動しているため、病的状態で組織酸素分圧が低下している部位でより選択的な酸素供与が生じる可能性を説明したが、これを裏付ける実験が今後必要である旨を述べた。また、②20%アルブミン投与によって有意な梗塞巣の縮小を認めたが、多重比較の結果、その効果は HemoAct 群で有意に大きく、HemoAct が酸素供与体であることが有効に作用していると考えられた。これについても、追加実験を検討している旨を回答した。

また、副査の吉岡充弘教授から、①HemoAct の代謝経路、②HemoAct に含まれるヒトアルブミンをラットに投与して問題がなかったのか、③HemoAct の実臨床への応用の目途、について質問があった。申請者は、①HemoAct はアルブミンと同様に肝臓にて代謝されると先行研究で報告されている旨を回答した。また、②中央大学での先行研究と同様、本研究でも免疫反応による有害事象は認めなかったことを報告し、アルブミンの抗原性は個体差が少ないことから実臨床では問題にならないと考えられると説明した。③今後の臨床応用については、まず動物の血液代替物質として利用される見通しであり、脳卒中疾患への臨床応用についても、企業の協力を得て進める予定であると回答した。

副査の神谷温之教授からは、①Alb が Hb に 3 個結合している理由、②HemoAct の酸素解離曲線が左方移動していることによる有用性のメカニズムについて質問があった。申請者は、①架橋剤を介して、酸素結合能を有する Hb からなるコアに、負の表面電化を有する血清 Alb をクラスター状に結合させると、Alb が 3 個結合した Hb-Alb 複合体が最も安定し多く精製されたことを説明した。②に関しては、酸素解離曲線が左方移動していることで、酸素分圧が病的に低下している組織に選択的に酸素を供給することができる可能性が考えられると回答した。

最後に主査の田中真樹教授から、①学位論文の構成上、修正が必要となる複数の点を指摘された後、②酸素解離曲線についてボーア効果の違いは調べられているのか、③活性酸素や MMP-9 の産生部位とそれらの発現のタイミング、灌流障害・浮腫との因果関係、④動脈ではなく、末梢ルートからの投与の方が早期に投与できて有効ではないのか、⑤アルブミン投与の方が、臨床応用という点では実現が早いのではないのか、などの質問があった。申請者は、①軽微な修正点については学位論文再提出時に対応したいと回答した。また、②血中の二酸化炭素濃度による影響については今後検討する必要がある、③虚血再灌流領域において、再灌流から 6-24 時間経過したのちに、血管内皮細胞での活性酸素の増加が起これ、同時に好中球と ICAM-1 の増加に続いて MMP-9 が産生され、血液脳関門の破綻が生じることが報告されている旨を説明した。また、④投与ルートについては今後検討の余地がある旨を回答し、⑤アルブミンを脳梗塞治療に使用するという臨床研究はあるが、有効性を証明するまでには至っていないことを説明し、少なくとも脳虚血再灌流障害では、アルブミンと微小分子の人工酸素運搬体の特徴を兼ね備えた HemoAct を投与する方が単にアルブミンを投与するよりも有効性が高いと考えていると回答した。

この論文は、脳虚血再灌流をターゲットに HemoAct の有用性を動物モデルで明らかにした初めての研究である。その新規性と高い神経保護作用は特筆すべきであり、今後の研究によるメカニズムの解明と実臨床への応用が大いに期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。