HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ラットの心臓死ドナー肝における水素ガスによる虚血再灌流障害軽減効果に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	石川, 隆壽
Description	配架番号：2429
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13373号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72393
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahisa_Ishikawa_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　石川　隆壽

審査担当者
主査　教授　坂本　直哉
副査　准教授　七戸　俊明
副査　教授　清野　研一郎
副査　教授　本間　明宏

学 位 論 文 題 名

ラットの心臓死ドナー肝における水素ガスによる虚血再灌流障害軽減効果に関する研究
(Studies on the effect of amelioration of ischemia reperfusion injury by hydrogen gas in rat livers from donors after cardiac death)

本研究において、申請者はラットの DCD 肝を用いて再灌流時に水素ガスを投与することによって虚血再灌流障害軽減効果を示した。水素ガスの主な作用は微小循環の改善と適切なレドックス状態の維持であり、また機序として MKK4-JNK 経路を抑制することを明らかにした。

審査に当たり、副査の七戸准教授から、①DCD の肝移植では成績が不良であるが、生体肝移植の成績はどうか、②脂肪肝モデルに対する改善策は何があるか③ラットの重度の脂肪肝モデルはヒトのモデルに応用できるか④類洞内皮細胞について評価するとしたらどのような方法があるかについての質問がなされた。申請者は①生体肝移植の成績は本邦で 5 年生存率 80%ほどであり、脳死移植より若干劣るが良好である、②改善策として再循環システムをやめ灌流後の灌流液は廃棄するモデルにすること、もしくはフィルターの改善が考えられる、③ヒトの重度の脂肪肝モデルには応用できるが、中等度の脂肪肝に対して新たなモデルを作成する必要がある、④類洞内皮細胞についての評価は血管収縮物質である ET1 の免疫染色で検討することが考えられると回答した。

次に副査の本間教授より、①虚血再灌流障害とはどのような障害か、②実臨床での肝移植での脂肪肝は利用されているか③水素の研究は世界的に行われているか④今後の展望についての質問がなされた。申請者は①虚血状態にある臓器は ATP の低下により恒常性維持が破綻し、その状態で再灌流した際に活性酸素種が過剰に産生されそれらが細胞障害を引きおこす、②肝移植に際しては一般的にはグラフト採取時に病理組織学的検査で脂肪肝の程度が 30%以下と軽度であれば使用するが、それ以上の場合は使用しないこととされている、③現状では水素の研究はアジア及び日本を中心に報告されている、④まずは移植モデルによる検証が必要であり、その後大動物による実験が想定されると回答した。その他学位論文のプロトコールの図 2 及びウエスタンブロットの抗体の説明を修正するようにと指摘があった。

次に副査の清野教授から、①臨床応用、②水素の安全性、③水素以外の医用ガスは④現在の DCD 移植における治療法の中心となっているか⑤治療法の中心ではない水素による治療の意義について質問がなされた。申請者は①臨床応用に際してはレシピエント患者に移植時に水素を溶存させ

た生理食塩水を静脈内投与する方法が想定される、②安全性に関しては既報である急性脳虚血に対する水素を溶存させた生理食塩水の投与のヒトに対する臨床試験において安全性が確認できており、その他の報告でも水素には細胞毒性が全くなく、高濃度でも細胞毒性がないことが人体でも確認されている③医用ガスでは他に硫化水素、一酸化炭素、一酸化窒素などがあり、硫化水素においては虚血再灌流障害を軽減することが動物実験で報告されている、④現在の DCD 移植の治療法の中心は灌流保存法であり、温度の違いにより常温灌流保存、低温灌流保存があり、欧米では臨床試験が始まり良好な成績が報告されている、⑤水素単独では十分な修復効果はないと考えているが、その他の治療法と合わせて治療できる可能性があることに意義があると回答した。その他虚血再灌流障害に関して他のモデルで検証したかの質問に対して、灌流保存で行っていたが、negative データであったと回答し、学位論文に追加記載が必要であるとの指摘があった

最後に主査の坂本教授から、①脂肪肝には効果がなかったことで良いか、②脳死ドナーにおけるグラフト不全の防止のための治療にはどのようなことがされているか③水素の溶解度④抗酸化作用の強さ⑤今後移植モデルにおいては応用可能かについての質問がなされた。申請者は①脂肪肝モデルに対して十分評価できなかったことが考えられ、フィルターの改良などの改善策が必要で検討課題である、②脳死ドナーに対する治療は一般的には行われておらず、移植後治療としてプロスタグランジン E1 等を使用することがあるが必須ではない、③本実験では約 29uM の溶存させており、溶解度は 0.8mM とされている、④抗酸化作用に関して数値化は困難であるが、水素の抗酸化作用は強くないとされ、反応速度も遅いとされている、⑤水素を溶存させた生理食塩水をレシピエントに静脈内投与することで移植モデルへの応用は可能と考えられると回答した。

いずれの質問に対しても、申請者は Surgery Today に発表した自らの実験結果や既報論文を引用し回答した。本研究は DCD 肝における水素の有効性を示し、今後の臨床応用や水素の作用機序を解明する一助となることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過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。