



Title	脳虚血再灌流障害に対する局所脳冷却灌流療法と人工酸素運搬体HemoAct併用の脳保護効果に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	伊藤, 康裕
Description	配架番号 : 2502
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14040号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77953
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuhiro_Ito_review.pdf, 審査の要旨



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 伊藤康裕

審査担当者	主査	教授	工藤 興亮
	副査	教授	森本 裕二
	副査	教授	田中 真樹
	副査	教授	石田 晋

学 位 論 文 題 名

脳虚血再灌流障害に対する局所脳冷却灌流療法と人工酸素運搬体 HemoAct 併用の
脳保護効果に関する研究

(Studies on neuroprotective effect of combination therapy of regional cold perfusion and
hemoglobin-based oxygen carrier HemoAct for ischemic-reperfusion injury)

本学位論文は、これまで虚血再灌流障害に対して効果を示してきた局所脳冷却灌流療法と人工酸素運搬体 **HemoAct** の併用療法の神経保護効果に関する研究である。結果、併用療法は各々の単独療法に比べて強い神経保護効果を示し、さらに治療可能な虚血時間を 5 時間まで延長したことは現時点で報告されている中で最長の結果であることから今後の臨床応用へ向けて意義のある結果であったと考えられる。申請者は、これらの動物実験での研究内容について発表を行った。

審査にあたり、まず副査の森本教授から今回設定した虚血時間はヒトで当てはめるとどの程度の虚血時間を想定しているのかという質問があり、申請者は現在経皮的血栓回収療法の適応となる 8 時間以上の虚血時間を想定していると回答した。またラットの脳血流測定の方法について質問があり、申請者はどのラットも麻酔下に行なっていると回答した。さらに、麻酔そのものによる脳血流への影響があるため、学位論文の方法に追記した方が良いと指摘があった。また人工血液は 20 年ほど前から開発がされているが実際にこれまで臨床応用ができていない理由についての質問があったが、申請者は少なくとも **HemoAct** はまだラットでの安全性しか示されていないと回答し、その他の人工血液についてはよくわかっていないと回答した。

続いて副査の田中教授から、**HemoAct** 投与による全身への影響について質問があった。申請者は、ラットに対して投与した際には若干の血圧の上昇はあるが、血球数や、凝固時間への影響は同量のアルブミンを投与した際と変わりなく、**HemoAct** はほとんどが肝臓で代謝され、半減期は 12 時間と回答した。また、もしそうなのであれば実際は連日投与などをした場合にはさらに効果が見込まれる可能性について指摘があり、申請者はその通りであるが今回は検討していないと回答した。さらに、**HemoAct** と生理食塩水投与の際の脳温の低下の程度の違いはどこにあるのかという質問があり、申請者は粘性の違いの可能性があると回答した。しかし投与時間が同じなのであれば、基本的に粘性が原因ではなく、比熱などを調べると良いとの指摘があり、さらにそれであれば **vitro** での検討も可能であると指摘があった。また雄のラットにこだわる点についての質問があり、申請者がエストロゲン自体に神経保護効果があるため、今回は雄のみで検討したと回答した。また、

今回は経動脈的に投与しているが実際には HemoAct は循環して効果を発揮していると考えれば経静脈投与でも良いのでは無いかとの質問があった。これに対し申請者はその通りであり、静脈投与で効果が確認されれば、より簡便に投与可能となり、さらには再開通前に投与開始することも考えられると回答した。

続いて副査の石田教授より、虚血再灌流障害時のアクアポリン 4 の発現の亢進は実際のヒトの剖検などから証明されているのか否かの質問があった。これに対し申請者は脳浮腫の機序として水分子の移動に関わると言われていることは把握しているが剖検例での証明については知識がないと回答した。続いて、脳を冷却することが本当に神経保護効果があるか否かは人で確認されているのかとの質問があり、申請者は元々低体温療法自体が神経保護効果があることは知られており救急の領域では現在も使用されている、しかし全身の合併症が起こることが問題であるため局所を冷却する発想となったと回答した。また脳梗塞急性期に酸素を投与することが効果があるのであれば高圧酸素療法でも良いのではと質問があり、申請者はその通りであり実臨床でも行われているが、その場合の酸素の運搬は自己赤血球であり、狭小化した微小血管は通過できないため HemoAct を使用している意味はあると回答した。

最後に主査の工藤教授より今回の薬液の投与量を 6ml/kg に変更した（先行研究では生理食塩水 20ml/kg、HemoAct 7ml/kg）理由についての質問があり、申請者は安全性を確認し示した論文においての投与量は 6ml/kg であったためと回答した。また、今回の治療法（HemoAct 投与）が脳血流を維持したメカニズムをどう考察するかとの質問があった。申請者はこれに対し脳血流の低下を抑制したのは、脳梗塞体積を縮小した結果を見ているのであると考えていると説明した。続いて、免疫染色の結果 HemoAct そのものも血管外へ漏出しているが、漏出した HemoAct が虚血巣において酸素を供給し続けた可能性はあるか否かの質問があり、申請者はその点は検討していないと回答した。また酸素を運搬し、酸素を供給し続けることが、活性酸素の産生を促進して悪化を招くことはあるか否かの質問があり、申請者は先行研究では 4HNE のウェスタンブロッティングで、HemoAct は酸化ストレスも改善していることは確認したと回答した。

この論文の研究内容は第 77 回日本脳神経外科学会学術総会、Brain and Brain PET、第 78 回日本脳神経外科学会学術総会において発表され高く評価されており、今後の継続的な研究発展と臨床応用が期待されている。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。