



Title	ラットの短時間心筋全虚血モデルにおけるトレハロース前処置の効果の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	安東, 悟央
Description	配架番号 : 2656
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14741号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83850
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Norihiro_Ando_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 安東 悟央
主査	安斉 俊久 教授	
審査担当者 副査	森本 裕二 教授	
副査	神谷 温之 教授	

学 位 論 文 題 名

ラットの短時間心筋全虚血モデルにおけるトレハロース前処置の効果の検討
(Trehalose Preconditioning for Transient Global Myocardial Ischemia in Rats)

心筋保護液の進歩で心臓外科手術成績は向上したが、心停止中の心筋虚血と再灌流後の心機能低下は依然問題であり完全には解決されていない。本学位論文は、天然物質である二糖類の一種であるトレハロースによる薬剤プレコンディショニングが、短時間ラット心筋虚血再灌流後の心機能に及ぼす影響と心筋オートファジーの関与を明らかにするために申請者らが行った三つの研究について報告したものである。第一章では、トレハロース心筋灌流が心筋オートファジーを活性化することが示唆された。第二章では、短時間虚血再灌流モデルにおいて、トレハロースプレコンディショニングが再灌流後の心機能低下を抑制することが示唆された。第三章では、トレハロースへのオートファジー阻害剤の添加が、プレコンディショニングによる心保護効果を減弱させることが示唆された。申請者は、ラットの心筋全虚血モデルにおいて、トレハロースプレコンディショニングは短時間虚血再灌流後の心機能低下を抑制し、その機序にオートファジーが関与している可能性がある」と結論した。

審査にあたり、まず副査の森本 裕二 教授から、トレハロースによるオートファジーの活性化には ATP センサーである AMPK は無関係かとの質問があった。申請者は、AMPK 以外の経路からオートファジーが活性化している可能性がある」と回答した。また、トレハロース以外にも麻酔薬など他のプレコンディショニング薬はあるが、なぜトレハロースに注目したのかという質問があった。申請者は、吸入麻酔薬含め現在までに報告されてきた様々なプレコンディショニング薬には副作用があり、使用しにくい側面がある一方、トレハロースには副作用の報告がないということが一番の理由であると回答した。また、最近のオートファジーの虚血再灌流障害における位置づけに関する質問があった。申請者は、オートファジーは虚血時にはエネルギー器質供給の観点から心筋保護的な役割を果たしている一方、再灌流後には細胞障害的に働くという説が有力だが、依然議論が絶えない」と回答した。また、実際の臨床ではどのようなタイミングでプレコンディショニングを行うのかとの質問があった。申請者は、実際の手術では麻酔から執刀までに 1 時間程度の間でプレコンディショニングを行う」と回答した。次に、副査の神谷 温之教授からは、Na-H「交換チャネル」ではなく正確には「交換体」ではないかとの指摘があり、申請者は確認すると回答し、修正した。また、トレハロースの安全性と濃度設定の根拠に関する質問があった。申

請者は、培養細胞レベルでは濃度が 20%を超えると高浸透圧性障害を引き起こすことが報告されており、濃度設定（2%）に関しては過去の培養細胞の報告を参考に決定したと回答した。また、経口投与方法でも検討したかとの質問があった。申請者は、4 週間 2%トレハロースを飲水ボトルで投与方法も初期に行ったが、飲水量や心機能回復の個体差が多く断念したと回答した。次に、主査の安斉 俊久 教授から、ET Kyoto 液の実臨床化についての過程を調べれば、トレハロースの心筋保護液へ応用の参考になるのではないかとの指摘があり、申請者は指摘に賛同した。また、オートファジーの他の関連蛋白の検討を行ったかとの質問があった。申請者は、今回の研究では時間の制約があり施行できなかったが、mTOR や Beclin1 などの関連蛋白の検討が今後必要であると回答した。

全ての質問に対して申請者は適切に回答した。研究の立案、統計解析、結果の解釈について、また今後の研究への展望ならびに社会への貢献についても十分な理解と考察が得られていると考えられた。

本論文の成果は、トレハロースが心臓の短時間全虚血後の心機能低下を抑制することを示しており、今後心臓手術に応用できれば術後心不全の予防や長期成績の向上につながる可能性がある。

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。