



Title	新規人工酸素運搬体 stroma-free hemoglobin nanoparticle による脳虚血再灌流傷害に対する神経保護効果に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	館澤, 諒大
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15904号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92120
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TATEZAWA_Ryota_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 舘澤諒大

主査 教授 藤山 文乃
審査担当者 副査 准教授 山崎 美和子
副査 准教授 南場 研一

学 位 論 文 題 名

新規人工酸素運搬体 stroma-free hemoglobin nanoparticle による脳虚血再灌流傷害に
対する神経保護効果に関する研究

(Studies on neuroprotective effects of a hemoglobin-based oxygen carrier (stroma-free hemoglobin nanoparticle) for ischemia reperfusion injury)

脳虚血再灌流傷害は様々な機序が報告されているが、効果的な治療法はまだ確立されていない。これまで申請者らは再灌流後早期に生じる脳微小血管の狭小化による循環不全に注目し、赤血球より微小な酸素運搬体である Hemoglobin (Hb) を基盤とした人工酸素運搬体 Hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC) による脳虚血再灌流傷害への神経保護効果を研究してきた。1つの Hb と3つのヒト血清アルブミン Human serum albumin (HSA) のクラスターである Hb-HSA₃の経動脈投与による神経保護効果を報告してきたが、Hbの自動酸化による metHb 化により酸素運搬能が低下することが課題であった。そこで、抗酸化能を付与した HBOC 製剤を用いて、ラットの一過性中大脳動脈閉塞モデルを用いて再灌流後に対する神経保護効果を検証した。(1)白金ナノ粒子 Platinum nanoparticle (PtNP)+Hb-HSA₃、(2)カタラーゼとアルブミンを結合させた Catalase albumin cluster (C-Act)+Hb-HSA₃、(3)フリーラジカルスカベンジャーである Edaravone + Hb-HSA₃、(4)カタラーゼが内包された新規 HBOC である Stroma-free hemoglobin nanoparticle (SFHbNP) の4種類の抗酸化能を付与した HBOC 製剤(各 n=3-5)を使用して比較した。その結果、SFHbNPの経静脈投与により、脳虚血再灌流傷害に対し、酸化ストレスや白血球遊走、BBB破壊の減少をもたらすことで、神経症状の改善や脳梗塞/脳浮腫の軽減といった有用な神経保護効果を示した。また、SFHbNPは虚血後再灌流早期における脳微小循環不全を改善し、高い酸素運搬能により早期から組織酸素レベルを高く維持し、かつ低い血管外漏出作用により、強い神経保護効果を来す可能性があることがわかった。

審査に当たり副査山崎准教授より、背景の説明がわかりにくく、不十分であること、虚血再灌流障害の背景および現状を説明した上で、なぜ微小循環不全に着目して治療し

ていくこととなったのか説明がないと専門外の人に伝わらない上に、研究の幅としても広がっていかないという指摘があった。これに対し、虚血再灌流障害の機序は再灌流後の反応で酸化ストレス、活性酸素による障害、pH paradox など多数報告があるが、それらを解決するのではなく、血管の狭小化による物理的な通過障害に対する治療方法をこれまで研究室で行っていたので、その研究を進める形で行ったという回答があった。また、組織酸素分圧が120%になるのは高すぎるのでないかという指摘に対しては、活性酸素の産生など測定ができていないため、その詳細な機序については今後検証していくという回答があった。

つづいて、副査南場准教授より、プレゼンがスムーズで良かったというコメントがあった。さらに、有効な治療方法はないということだったが、現状での臨床などでの治療方法について説明してほしいというコメントがあり、臨床で直接的に治療効果を示しているものはないこと、エダラボンのようなフリーラジカルスカベンジャーの使用や、アルブミンを投与すると良いなどもあるが、確立された治療方法はないとの説明があった。近年血栓回収療法の有効性が示され適応も拡大し、血栓回収療法をするのが大前提のように浸透してきているが、有効な再開通後も悪化する、改善が乏しい症例があり、虚血再灌流障害、no-reflow 現象としてより注目が集まり始めてきている段階であり、治療方法の実践的な検証の研究はまだ追いついていないのが実情であるとの説明があった。

最後に主査の藤山から、プレゼン中に提示された PBS を用いたコントロール実験において、結紮した中大脳動脈支配領域を大きく越えて脳の損傷が起きていることについて質問した。これに対して、動物実験上ラットなどのげっ歯類での虚血モデルは、開頭して直接血管を縛る永久梗塞モデルがあるが梗塞が小さいという欠点があること、げっ歯類は側副血行路が多数発達しているため内頸動脈を閉塞するだけでは脳梗塞ができないなどの歴史についての説明があった。その中で、一過性の虚血再灌流モデルでは組織障害が強く出現し、大きな脳梗塞を出現させることができるため、本研究で使用したという経緯について回答があった。また、アルブミン単独投与との比較について質問したところ、今回の自分の研究では検証していないが、以前研究室の過去の研究 (Hb-HSA₃) の研究ではアルブミンの投与との比較をしており、アルブミン単独投与でも軽度の神経保護効果を示したものの、人工酸素運搬体の方がより治療効果が高かったという結果が得られているとの説明があった。

この研究は、まだ十分な治療が確立されていない脳虚血再灌流傷害に対する治療の選択肢について検証したものであり、臨床応用に非常に近い貴重な知見を含んでいる。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、学位審査における質疑応答の内容なども併せ、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。