

氏名	湯 淺 壯 司
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3810 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Laparoscopy-Assisted Creation of a Liver Failure Model in Pigs (腹腔鏡補助下肝不全ブタモデルの作成)
論文審査委員	教授 山本 和秀 教授 小出 典男 准教授 土井原 博義

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

肝不全の治療である肝細胞移植やバイオ人工肝臓などの細胞治療の研究が盛んに行われているが、その治療効果や安全性の評価には大動物肝不全モデルが必要不可欠である。そこで今回、我々は低侵襲手術を行う事によって再現性の高い肝不全モデルの作成を目指し、肝不全ブタモデルを腹腔鏡下手術によって作成した。腹腔鏡下にて肝動脈を全て切離し、四塩化炭素を門脈内にそれぞれ 5ml, 7.5ml, 10ml 注入した後に、門脈を 30 分間クランプした。その後、門脈クランプを開放し、肝生検を行って手術を終了した。手術の前後に採血を行い、生化学検査を行った。四塩化炭素を 5ml 門脈投与した群は一時的な肝障害を来したが回復して長期生存し、四塩化炭素を 10ml 投与した群は全例、術後 1.5h 以内に死亡した。7.5ml 投与した群は肝不全にて平均 6.4 時間(±1.4SD)後に死亡し、病理組織像では小葉中心性に肝障害を認めた。この四塩化炭素を 7.5ml 門脈投与し 30 分間全肝虚血にした群は、Terblanche と Hickman が提唱する肝不全モデルに必要なとされる次の 6 つの基準、1.Reversibility, 2.Reproducibility, 3.Death from liver failure, 4.Therapeutic window, 5.Large animal model, 6.Minimum hazard to personnel のうち 1 から 5 までを満たしていると言える。今回我々が作成した、肝不全ブタモデルは肝不全の治療効果、安全性を判定する上で有用であり、また、腹腔鏡下手術によって作成した世界初のモデルである。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、肝不全治療における人工肝臓の安全性や治療効果の評価に必要な大動物肝不全モデルを開発する目的で、肝不全ブタモデルを腹腔鏡下手術にて作成したものである。

腹腔鏡下に肝動脈を切離し、四塩化炭素を門脈内に投与後、門脈を 30 分間クランプして作成した。四塩化炭素を 5 ml 注入した群では全例生存し、10 ml 注入した群では 1.5 時間以内に全例が死亡した。一方、7.5 ml 投与群では平均 6.4 時間後に肝不全にて全例が死亡した。7.5 ml 投与群では肝臓以外に障害を認めず、肝不全モデルに必要なとされる基準を概ね満たしていた。以上の結果より、本モデルは大動物肝不全モデルとして有用と考えられる。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。