

氏 名	山本 浩継
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 6562 号
学位授与の日付	2022 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Luminal preloading with hydrogen-rich saline ameliorates ischemia-reperfusion injury following intestinal transplantation in rats (ラット小腸移植において水素含有生理食塩水の管腔内投与は虚血再灌流障害を軽減する)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 岡田裕之 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

(背景) 小腸グラフトの虚血再灌流障害は予後に影響するため最小限にする必要がある。最近、水素ガスは抗酸化作用・抗炎症作用を有することが示され、臓器保護の研究が行われている。(方法) LEW ラットを用いて同所性小腸移植を行った。小腸グラフトの管腔に生理食塩水もしくは水素を含有させた生理食塩水 (H₂ 3-4ppm) を充填させ、4℃生理食塩水中で冷保存した。6 時間後に同系ラットに移植し、再灌流 3 時間後のグラフトを解析した。(結果) 14 日間生存率は生食群：30.8%(4/13)、水素群：66.7%(8/12)と改善した。水素は腸管の病理学的変化、透過性亢進、炎症性サイトカインの産生を抑制し、上皮細胞間のタイトジャンクションを構成する蛋白の減少を抑制した。(結語) 水素含有生理食塩水の管腔内投与は、小腸の虚血再灌流による臓器障害を抑制した。管腔からのアプローチは腸管に特異的であり、有効な治療戦略となる可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、ラット小腸移植モデルにおいて、予後に影響する虚血再灌流障害に対する水素含有生理食塩水の管腔内投与の有効性とその作用メカニズムを検討した基礎研究である。

LEW ラットの小腸グラフトを採取し、管腔に生理食塩水あるいは水素を含有させた生理食塩水を充填させ、4℃生理食塩水中で 6 時間保存した後、同系ラットに同所性小腸移植を実施した。レシピエントの生存率を比較するとともに、再灌流 3 時間後のグラフトを採取して、組織学的および分子生物学的解析を行った。14 日間生存率は水素投与群で有意に改善しており、水素投与により組織学的障害、透過性亢進、炎症性サイトカインの産生は抑制され、上皮細胞間のタイトジャンクション構成タンパク質レベルの減少も抑制されていた。

委員からは、水素の至適濃度や臨床応用の可能性について質問があったが、水素濃度の不安定性が課題であり今後の検討が必要であると適切な回答が得られていた。

本研究は、水素含有生理食塩水の管腔内投与が、小腸移植における虚血再灌流障害による臓器機能不全を抑制し、レシピエントの生存率を改善することを明らかにしたことから、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。