

氏名 小原 隆史
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 6808 号
学位授与の日付 2023 年 3 月 24 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 Administration of a Water-soluble Carbon Monoxide-releasing Molecule (CORM-3) Mitigates Ischemia/Reperfusion Injury in Rats Following Intestinal Transplantation
(ラット腸管グラフトモデルにおける CORM-3 の腸管内腔投与による効果)

論文審査委員 教授 藤原俊義 教授 荒木元朗 准教授 山田浩司

学位論文内容の要旨

これまでの小腸移植において消化管内腔を対象とした治療的戦略の研究は報告されていない。今回、細胞保護作用がある一酸化炭素(CO)を遊離する分子(CORM)を粘膜内投与し効果を判定した。LEW-Rat を用いて同所性小腸移植モデルを作成後、CORM(50 μ M)を含んだ生理食塩水で小腸グラフト内腔を満たし 6 時間冷保存した。対照群として CORM を 48 時間空气中に放置し CO を脱気したもの(iCORM)、メカニズム解析としてグアニル酸シクラーゼ(sGC)の阻害剤である ODQ を用いた。3 時間後に犠牲死させ、サンプルを採取したところ、14 日間生存率は iCORM 群:41%(6/16)、CORM 群:83.3%(10/12)と改善した。CORM は iCORM に比べ、腸管の病理学的変化、透過性亢進を抑制し炎症は改善していた。ODQ にて CO の保護効果が失われ sGC/cGMP の関与が示唆された。CORM 管腔内投与は、再灌流後の小腸グラフトにおける虚血再灌流障害を制御に関与している。

論文審査結果の要旨

臓器移植において虚血再灌流障害は移植臓器の機能不全の大きな要因であり、その制御は移植成績の向上のためには重要な課題である。本研究は、ラット腸管グラフトモデルを用いて、細胞保護作用が知られている一酸化炭素 (CO) を遊離する金属カルボニルであるトリカルボニルクロロ (グリシナト) ルテニウム (II) (CORM-3) の有用性を検証した基礎研究である。

Lewis ラットの腸管グラフト内腔を 100 μ mol/L の CORM-3、あるいは対照として 48 時間空气中に放置して CO を脱気した iCORM-3 で満たし、6 時間の冷保存の後に同所性同種小腸移植を実施した。14 日間生存率を比較したところ、iCORM-3 群 41%に比して CORM-3 群 83.3%と著明な延長が認められ、虚血再灌流障害の予防効果が明らかとなった。CORM-3 によって、上皮脱落や組織破壊を評価した病理学的スコアは改善し、炎症マーカーの発現は抑制され、腸管壁透過性の亢進も抑制されており、組織学的にも有意な CORM-3 の保護作用が証明された。グアニル酸シクラーゼ (sGC) 阻害剤 ODQ によって CORM-3 の保護作用が消失したことから、その作用機序として sGC/cGMP の関与が示唆された。

委員からは、CORM-3 の濃度や処理時間をどのように決定したのか、CO 遊離のメカニズムについて、また組織学的に好中球や拒絶に関わる免疫担当細胞の浸潤の有無について質問がなされたが、それぞれには適切に回答が得られていた。

本研究は、CO を遊離する CORM-3 の腸管内腔投与が、冷保存ラット小腸グラフトにおける虚血再灌流障害の予防および臓器生着率向上に貢献することを明らかにした点で、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。