

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	林 応 典
論文審査担当者 主 査 外科学 北 川 雄 光 薬理学 安 井 正 人 外科学 藤 野 明 浩 外科学 朝 倉 啓 介 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：安井 正人 試問日：2024年 8月21日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Protective Effects of Hydrogen Gas Inhalation for Hindlimb Ischaemia— Reperfusion Injury in a Mouse Model (後下肢虚血再灌流モデルマウスにおける水素ガス吸引の有用性に関する研究)				
本研究は下肢虚血再灌流モデルマウスに対し、水素を吸入させることで下肢虚血再灌流障害に対する保護効果の中長期にわたり検証した。本研究結果より、虚血再灌流障害による下肢筋障害および炎症細胞浸潤が水素吸入により抑制されることが明らかになった。 審査では、はじめに再灌流後の観察ポイントの設定根拠についての質問がなされた。再灌流後24時間以内では、主に血清IL-6の動態を観察することが目的で、再灌流後1日以降は、主に組織学的所見を観察したと回答された。次に水素の虚血肢への到達経路についての質問がなされた。様々な経路が考えられるが、本学の救急科から、水素は主に血流を介して組織へと到達することが報告されている。本研究は、血流が7.4%へと減少する虚血肢モデルであるため、水素は主に血流を介して虚血部に到達していると考えられると回答された。 ついで、水素投与の適切なタイミングについての質問がなされた。再灌流による虚血組織への急激な酸素負荷が活性酸素種の発生を生じるため、再灌流開始前から水素を投与し、再灌流時に組織へ水素が到達している状況が望ましいと回答された。さらに、非虚血組織への水素分布が与える影響について質問がなされた。水素による副作用の報告はこれまでほとんどなく、非虚血組織の水素は関与していないと考えていると回答された。審査員からは、再灌流後早期の血清IL-6値に有意差を認めるのは、非虚血組織への水素分布の影響も考えられるのではないか、との助言があった。 次に、実臨床においてどのような症例が水素によって予後が改善するのかという質問がなされた。急性下肢虚血患者の治療において、水素により虚血再灌流障害に起因する二次的な障害を抑制することで、再灌流時点で壊死に陥っていない筋組織活性を維持し、より長時間の虚血に陥った患者の下肢を救肢できると考えていると回答された。ついで、虚血再灌流後早期に上昇した血清IL-6の産生源について質問がなされた。IL-6は血管内皮やマクロファージなどから産生されるが、本研究ではマクロファージは再灌流後1日目以降に出現したため関係ないと考えられ、IL-6の産生源の解明については今後の課題であると回答された。最後に、水素の効果に対する分子メカニズムの機序について質問がなされた。本研究では分子メカニズムの解明に至ることはできなかった。水素効果の機序には様々な説があり、活性酸素種の還元、血管内皮グリコカリックスの安定化、好中球NETの形成抑制、交感神経の安定などが言われており、すべてが複雑に関与していると考えている。メカニズムの解明は今後の課題であると回答された。 以上、本研究は検討すべき課題を残すものの、水素吸入により虚血再灌流障害による下肢筋障害および炎症細胞浸潤が抑制され、正常筋細胞の維持が可能であったことは、実臨床における治療薬となりうる可能性を示した点で、有意義な研究と評価された。				