

京都大学	博士（ 医学 ）	氏名	重田 孝信
論文題目	Luminal injection of hydrogen-rich solution attenuates intestinal ischemia-reperfusion injury in rats (ラットにおいて水素水腸管内投与は小腸虚血再灌流障害を軽減する)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景・目的】小腸移植は、末期小腸不全に対する唯一の治療法である。しかし、他臓器移植と比べ患者生存率・グラフト生着率は満足いく成績ではない。解決策の一つとして臓器保存方法の開発が望まれる。小腸グラフトに対する保存方法は、血管内保存・腸管内保存の二種類あり、後者は管腔を利用した小腸特異的な保存方法である。また、近年、虚血再灌流障害に対する水素の抑制効果が注目されている。小腸虚血再灌流障害に対する水素水腸管内投与の有効性を検討した。</p> <p>【方法】7-8 週齢の Lewis rat を用い、水素の投与方法別（5ppm 水素水経口・静注・腹腔内投与、4%水素吸入）における小腸組織水素濃度を比較検討した。また、ラット小腸虚血再灌流モデル（上腸間膜動静脈を 90 分間クランプ）を用い、虚血・非虚血時の小腸組織水素濃度の経時的变化、腸管内への水素水投与の有無における虚血再灌流軽減効果について比較検討した。</p> <p>【結果】投与方法別の小腸組織水素濃度：経口投与による小腸組織水素濃度が、他の投与方法に比べ有意に高かった。4%水素吸入や経静脈投与において水素濃度はほとんど上昇しなかった。90 分虚血・非虚血時の小腸組織水素濃度の推移：水素投与後 1 分、5 分、15 分後において、虚血群の水素濃度は有意に低かった。酸化ストレス評価：malondialdehyd(MDA)値、および、8-hydroxydeoxyguanosine（8-OHdG）免疫染色における 8-OHdG 陽性細胞率は水素水腸管内投与により有意に抑制された。炎症性サイトカイン評価：IL-6、iNOS の mRNA 発現は水素水群で有意に抑制され、TNF <math>\alpha</math> , IL-1 <math>\beta</math> , ICAM-1, VCAM-1, HMGB1 は抑制される傾向にあった。Apoptosis 評価：crypt 細胞における TUNEL 陽性細胞は、再灌流 3 時間後に多く認め、水素水群では有意に抑制された。形態学的評価：水素水群において、再灌流 1 時間、3 時間後、絨毛は保たれ、Park/Chiu 分類での Grade も有意に低かった。</p> <p>【考察】今回、水素水腸管内投与による小腸虚血再灌流障害の抑制効果を報告した。水素水投与により、強い酸化力をもつ hydroxyl radical を抑制し、その後に続く炎症性サイトカインを抑制したと考えられる。炎症性サイトカインのうち特に iNOS では強い酸化力をもつ peroxynitrite の産生源でもあるため、iNOS 抑制は、酸化ストレス抑制に重要である。その他、IL-6、TNF <math>\alpha</math> 、IL-1 <math>\beta</math> も抑制しており、これらはマクロファージ凝集抑制の一助を担い、apoptosis の抑制へと繋がる。また、水素の投与方法で、小腸組織水素濃度が異なることが示された。水素吸入や静脈投与では小腸組織水素濃度の上昇を認めず、腸管内投与が最も小腸組織中水素濃度を高くすることが可能であった。hydroxyl radical は再灌流後短時間で発生し障害を来すため、虚血再灌流後早期に対象臓器の水素濃度を高くすることが重要である。水素含有液は臓器保存液等で容易に作成でき、爆発の危険性のある吸入水素と異なり、安全に使用可能である。水素水の腸管内投与は、虚血再灌流障害を抑制する小腸特異的な方法であり、小腸移植における飛躍的進歩の鍵となりうる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)	
<p>小腸移植は、他の臓器移植と比べて、依然として移植後成績が向上せず実施症例数も少ない現状にある。本学位申請者は、小腸移植の成績向上のために、水素分子を使用して、小腸保存および虚血再灌流障害に対する対策について検討した。水素分子を用いた虚血再灌流障害に対する研究は過去に報告されているが、小腸に対し、種々の投与方法により濃度を測定した研究結果はこれまでにない。また、過去に報告された水素分子の投与経路（吸入・静脈内投与）と比較し、本研究で使用した経口投与及び腸管内投与では有意に小腸組織内水素濃度が高い結果であったことは、より小腸に対する虚血再灌流障害を軽減する手法として適している経路であることを示唆する。</p> <p>本研究において、水素分子は MDA や 8-OHdG を有意に抑制し、酸化ストレスにより惹起される炎症性サイトカインの抑制効果を認めた。病理組織学的所見（HE 染色・TUNEL 染色）では、これらの反応に続く組織障害の軽減を示しており、水素分子の腸管内投与による虚血再灌流障害の抑制を明らかとした。今後、本研究において用いた水素分子投与方法を小腸移植動物実験モデルにおいてその効果を検証した上で、臨床小腸移植への応用が期待される。</p> <p>以上の研究は、小腸虚血再灌流障害に対する水素分子の効果の解明に貢献し、小腸移植の成績向上に寄与するところが多い。</p>	
<p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 26 年 12 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>	

要旨公開可能日        2016 年 3 月 1 日以降