

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Immediate effects of systemic administration of normal and high O₂-affinity hemoglobin vesicles as a transfusion alternative in a rat pneumonectomy model」

(ラット肺切除モデルにおける高酸素親和性ヘモグロビン小胞体の全身投与の即時効果)

学位申請者 橋本 諒

本論文は、ラットの片肺切除モデルを用いて、高酸素親和性ヘモグロビン小胞体の全身投与が大量出血後の血行動態や末梢組織の酸素分圧に与える即時効果について検証を行った研究である。申請者らは、左肺全摘後に 30%の急速脱血を行ったラットに対して、ヒトアルブミン液を補充しても血圧が安定せず約半数のラットが死亡したのに対して、高酸素親和性ヘモグロビン小胞体を投与することで血圧の安定化が得られた。また、高酸素親和性ヘモグロビン小胞体を投与したラットにおける動脈血酸素分圧は、ラット赤血球もしくは従来型ヘモグロビン小胞体を投与した群に比して有意に高く、腎皮質で測定した組織酸素分圧もラット赤血球を投与した群に比して有意に高値であるなど、高酸素親和性ヘモグロビン小胞体の有用性が実証された。しかも、高酸素親和性ヘモグロビン小胞体は長期保存が可能で、血液型不一致の問題や感染リスクもなく、アロステリック因子を調整することで酸素親和性を自在に調整可能である。今後、多方面での臨床応用が期待されるなど、博士論文に十分値するものと考えられる。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 本研究における一次エンドポイントは何か
- 2) 対照のアルブミン投与群で、生存した半数のラットを用いて比較検討することによるバイアス
- 3) ヘモグロビン小胞体の直径を 250nm とした理由
- 4) 高酸素親和性ヘモグロビン小胞体は、従来型ヘモグロビン小胞体に対して明らかな優位性はあるか
- 5) 実際の赤血球よりもはるかに小さいことで赤血球のように血管中心部を流れず、結果として小さくて軽い血小板が血管壁近傍を流れないために出血合併症が増加する可能性
- 6) ヘモグロビン小胞体投与後の体内における代謝
- 7) ヘモグロビンが遊離して、溶血性腎障害等を起こす危険性
- 8) ヘモグロビン小胞体を大量投与した際の問題点
- 9) 投与したヘモグロビン小胞体が末梢組織にまで到達していることの証明
- 10) 将来的な展望として、虚血性疾患、高圧酸素療法に類する効果、悪性腫瘍に対する放射線治療時の併用、移植用臓器の保存、移植後の虚血再灌流傷害の軽減、一酸化炭素中毒への応用など

これらの質問に対して申請者は、自らの研究から得られた知見と共同研究グループがこれまでに蓄積してきた他疾患モデルに用いた際の実験結果、さらには文献的考察を駆使して、真摯かつ丁寧な回答を行った。また、本研究が高酸素親和性ヘモグロビン小胞体の臨床応用の前段階として必須のプロセスであることを示しつつ、今後の臨床応用に向けての課題についてもわかりやすく説明を行った。さらには質疑応答を通じて、呼吸器外科学のみならず循環生理学や生化学など関連医学領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることも伺え、今後の発展に大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 橋本 諒 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	稲垣 豊	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	後藤 信哉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	中村 道郎	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	岩崎 正之	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	守田 誠司	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)