

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「イヌ肺切除周術期 30%出血モデルにおけるヘモグロビン小胞体投与の有効性の評価」

学位申請者 中野 圭

本論文は、肺切除後に脱血し出血性ショックとしたイヌ肺切除出血モデルに対し、人工酸素運搬体として開発されたヘモグロビン小胞体 (Hemoglobin Vesicle: HbV) 投与の有用性について、特に呼吸循環動態を中心に検証した研究である。外科手術時の合併症として予期せぬ大出血が生じうるが、輸血の準備に時間がかかり、致死的合併症が生じることがある。また輸血には、比較的短い使用期限、不規則抗体による溶血、輸血後感染症などの課題がある。人工酸素運搬体として開発された HbV は、廃棄輸血から作成し、血液型がなく、感染が排除され、室温で2年以上の備蓄が可能であるため、申請者らは、手術中の大出血に対して迅速投与可能であり有効であろうと考え、動物モデルを用いた検証を行なった。肺切除後に脱血し、出血性ショックとしたイヌモデルに、アルブミンあるいは HbV を投与し、スワンガンツカテーテルを用いた血行循環動態の変化を中心に検討した。HbV 投与群では、Hb 濃度の回復に加え、平均動脈圧及び混合静脈血酸素飽和度が回復し、また対照のアルブミン群で認めた頻脈や心拍出量の増加は認めず、HbV 投与により呼吸循環動態を安定化させることを示した。

これらの知見は、手術中の大量出血によるショックに対する HbV 投与が、呼吸循環動態の回復に有用であることを示し、国内外の周術期治療に影響を与え得る画期的な研究成果であると評価される。

本論文に対して、各審査委員から以下の様な質疑がなされた。

1. 本動物モデルを用いて、HbV 投与後、より長期に観察する実験計画の有無について。
2. HgV の直径から鑑みた、重要臓器保護、組織障害性に関する利点と欠点について。
3. HgV の薬剤としての今後の展開について。
4. 本動物モデルでの検討で、HbV 群では、心拍出量が増加していないにもかかわらず、平均動脈圧が維持された機序。
5. HgV により末梢臓器における臓器虚血を改善できるのか。その際に、血圧維持及び酸素運搬能の維持いずれの効果が大きいと考えるか。
6. 本研究は、薬剤・医療デバイスの臨床応用を目指した研究として規制上の前臨床研究に相当するか。
7. 本研究で、HbV の有効性を示す一次エンドポイントは何か。
8. 本研究は、HbV の有効性を検証する仮説検証研究になっているか。
9. 本研究では予め安全性の主要評価項目を定めているか。
10. HbV の流体力学的な赤血球の軸集中と変形は通常の赤血球と差がないか。血小板機能に及ぼす効果はどうか。
11. HbV は、輸血までの繋ぎではなく、治療としての位置付けについて、どう考えるか。
12. 低酸素状態の判断に他の臓器の検討も行なったのか。
13. 出血性ショックに対して、アルブミンの使用は正しい治療と言えるのか。
14. 出血性ショックの循環動態悪化のメカニズムについて。
15. HbV 投与と濃厚赤血球輸血を比較した優劣について。

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見や文献的考察を交えてわかりやすく適切に説明と議論を行い、本論文が周術期にショックを伴う大出血への HbV の迅速投与の有用性、及び今後の臨床応用に向けて、非常に価値の高い研究成果であることを示した。今後の研究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 中野 圭氏は東海大学博士（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	博士（医学）	林 丈晴	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）	浅野浩一郎	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）	小熊 剛	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）