

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	佐田 春樹
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 ① 2 項該当		
論文題目 Peritoneal lavage with hydrogen-rich saline can be an effective and practical procedure for acute peritonitis (水素含有生理食塩水による腹腔内洗浄は、急性腹膜炎において、効果的かつ実用的な治療法になり得る)			
論文審査担当者			
主 査	教授	高橋 信也	印
審査委員	教授	大毛 宏喜	
審査委員	講師	三木 大樹	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>著者らは、ラットおよびブタの急性汎腹膜炎モデルに対する水素含有生理食塩水による腹腔内洗浄の有用性の検討を行った。生理食塩水を 2 時間で高濃度 (0.93ppm) の水素を含有することができる装置を開発した。ラットの盲腸結紮穿刺モデルにおいて、水素含有生理食塩水による腹膜炎洗浄が生存を有意に改善し、ALT, Cre, BUN の上昇を抑制し、尿中 8OHdG の低下より抗酸化効果を確認した。また、サイトカイン TNF-α を抑制する抗炎症効果や、Bcl-2 と Bax の免疫染色によって肝・腎における抗アポトーシス効果を確認した。ブタモデルでは、小動物では測定困難な、循環動態を慎重にモニターする事や、血液ガス分析による pH の変化を測定する事で、水素含有生理食塩水による腹膜炎洗浄の使用の安全性を示した。</p> <p>急性腹膜炎は未だ致命的疾患であり、その多くは多臓器不全が死因となる。その機序には様々な関与が報告されているが、酸化ストレスの役割が大きいとされている。敗血症時には、食細胞から NADPH-oxidase-dependent pathway を通して多量の活性酸素が発生し、生体内の抗酸化物質が枯渇し、酸化ストレスに大きく傾く。その際発生したフリーラジカルであるヒドロキシラジカルが、ミトコンドリアを障害する事で臓器不全につながると思われる。そこで、抗酸化治療の開発が進んでおり、2007 年に報告された水素ガスが細胞障害性の高いヒドロキシラジカルを選択的に除去することが報告された。それ以降、水素の研究が進んでいる。しかし、急性腹膜炎に対する水素療法に関して、動物実験で報告されているこれまでの報告の投与方法(水素ガスの吸入、水素水の飲水、腹腔内への注入)は実臨床に反映させるには課題がある。そこで著者らは、実臨床で応用可能な方法を探索し、急性腹膜炎の治療の際に行うことの多い腹腔内洗浄を水素含有生理食塩水で行う方法を検証した。実臨床で用いるためには短時間かつ安全に作成する必要があるため、高圧下に水素ガスを水に溶解する事で、ボトル内の生理食塩水に水素を含有させる装置を作成した。この装置を用いて、ラットモデル、ブタモデルにて検証を行った。ラットモデルでは生存期間の延長、臓器障害の抑制、抗酸化作用、抗炎症作用、抗アポトーシス作用を確認した。作用機序の解析までには及んでいないが、水素療法により抗酸化作用・抗炎症作用・抗アポトーシス効果により肝腎機能障害を抑制した事が生存期間の延長に示唆したのではないかと推測された。</p> <p>腹腔内洗浄の方法としては、ラットであれば 40ml(10ml を 4 回に分けて)、ブタでは 4L(1L を 4 回に分けて)洗浄後、ラットであれば 10ml、ブタであれば 1L 腹腔内に残存させたまま閉腹している。この方法には、洗浄効果のみならず、残存した水素含有生理食塩水の効果も含まれている可能性があり、ヒトに応用する際には課題となる(ヒトの手術では洗浄後に生理食塩水を回収し、多くの場合には腹腔外に排液するために腹腔ドレーンを留置する)。また、水素療法における生体内での効果は、ヒドロキシラジカルを捕捉する抗酸化作用以外の効果があるかなど、メカニズムに繋がる解析が今後必要である。</p> <p>著者らは、本研究の目的は新たな抗酸化治療の確率であり、今後はヒトによる臨床試験に進む必要がある。急性腹膜炎症例における第一相試験で安全性を検証するなどのデザインが想定される。</p>			

以上の結果から、本論文は急性腹膜炎に対する新たな抗酸化療法として、水素含有生理食塩水での腹腔内洗浄の可能性を見出した。さらに、今後の臨床応用に向けて新たな臨床試験も行う予定としている。メカニズムの解析を深めることも期待される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が佐田春樹に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。