

### 学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
学籍番号	14D705	氏名	久保 裕之
論文題目	Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Associated Liver Fatty Degeneration and the Effects of Therapeutic Hypothermia in Newborn Piglets		

**[緒言]**

新生児低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic Ischemic Encephalopathy ; HIE) は、周産期に生じる最も重篤な病態の 1 つである。HIE は新生児仮死に代表される出生時の呼吸循環障害による全身性低酸素症が原因とされる。出生時の HIE 発生率は 1.64% であり、その 27% が新生児期に死亡する。また生存した患児の多くも脳性麻痺、知的障害、痙攣などの様々な脳機能障害が残る。これまで HIE に対する多くの臨床研究が行われてきたが、主には脳障害の病態解明や治療に重点を置いた研究であった。しかし近年、HIE 発症時には脳だけでなく、肝臓、腎臓、心臓、肺などの他の臓器にも影響を及ぼすことが分ってきた。なかでも HIE に併発した肝障害は患児の高い死亡率につながっている。この HIE 関連肝障害を示す血液・生化学的データ解析の報告はあるものの、病理組織学的に証明した研究はいままで無い。

現在、HIE の標準的治療法の一つに低体温療法がある。脳の代謝および炎症を抑制し脳障害を最小限に抑えることで HIE 患児の予後を改善すると考えられている。しかしながら、この低体温療法が HIE 関連肝障害にどう影響するのかはわかっていない。

**[目的]**

HIE 発症時に同時に引き起こる肝障害を、血液・生化学的評価と同時に病理組織学的に評価し、また脳保護のために用いられる全身低体温療法が肝臓に及ぼす影響を調査する。

**[方法]**

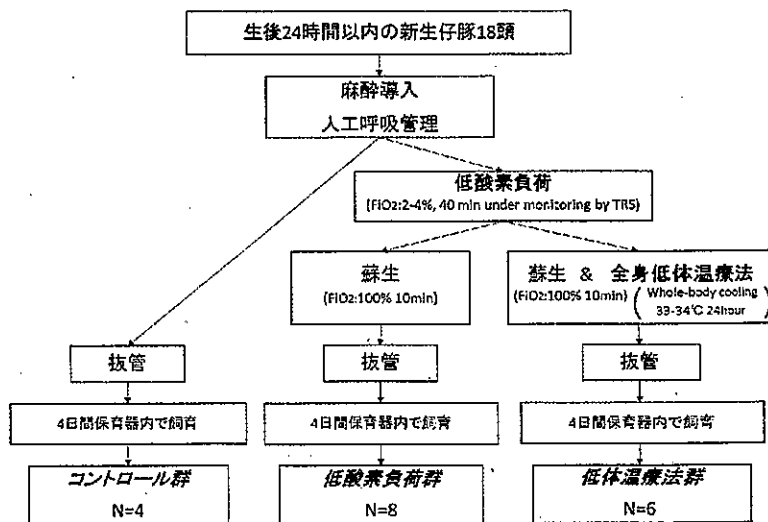
生後24時間以内の新生仔豚を用い、人工呼吸器管理を行い、以下の3群を作成する。

①コントロール群 [n=4] : 麻酔導入、人工呼吸管理後24時間で抜管。

②低酸素負荷群 [n=8] : 低濃度酸素を吸入 (FiO<sub>2</sub> 2%-4%を40分) させ、脳血流が下がったことを確認して蘇生。その後抜管。

③低体温療法群 [n=6] : ②と同様の低酸素負荷後、蘇生と同時に34℃の全身低体温療法を24時間行い、その後抜管。

3群とも抜管後は4日間飼育し、5日目に肝臓を摘出し、HE染色、PAS染色、脂肪染色、APAF-1染色、TUNEL染色を行った。また同時に血液採取も行った。



**[結果]**

**血液学的検査**

開始時、3群間のAST、ALT、GTP、LDHに有意な差は無かった。

犠死時、コントロール群に比べて低酸素負荷群はALTとLDHが有意に高かった。

**病理組織学的検査**

PAS染色、APAF-1染色、TUNEL染色では3群間にあきらかな差は認めなかった。

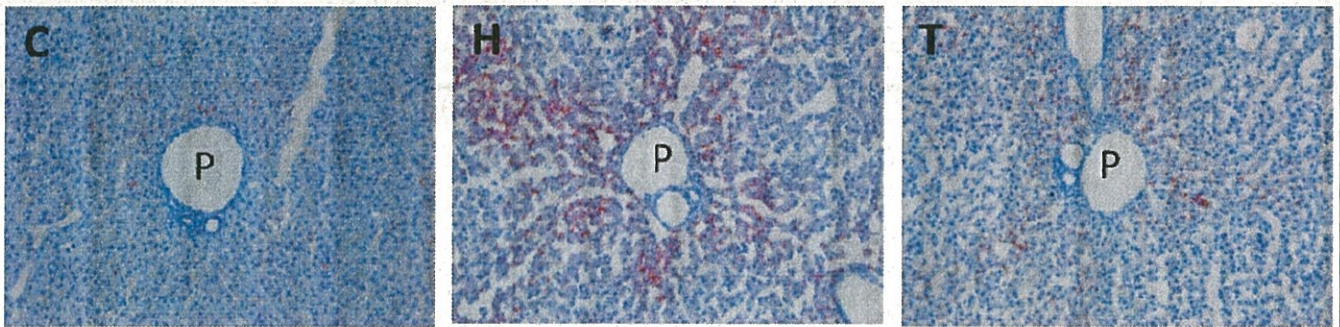
HE染色では、低酸素負荷群は炎症細胞の浸潤や細胞壊死は無かったが、コントロール群に比べると肝細胞内の空胞化が目立った。

脂肪染色 (oil red O染色) では、コントロール群に比べ、低酸素負荷群では門脈領域に脂肪蓄積が有意に多く認められた。また、低酸素負荷群に比べ、低体温療法群では門脈領域への脂肪蓄積が有意に少なかった。

**〈結果のまとめ〉**

①低酸素負荷群ではALT、LDHが上昇し、門脈領域に微小脂肪滴の蓄積が認められた。

②低体温療法によって門脈領域の微小脂肪滴の蓄積が抑制された。



C:コントロール群, H:低酸素負荷群, T:低体温療法群, P:門脈

**[考察]**

本研究は、生理学的・遺伝学的にヒトに近い新生仔豚を用いてHIE関連肝障害を病理組織学的に検討した世界初の研究である。本モデルは、単純な低酸素負荷による細胞障害ではなく、脳血流、脳Hb濃度を測定しながら負荷をかけることで脳細胞障害を引き起こす低酸素負荷レベルであることが前提であり、また蘇生後は経口哺乳まで可能にするモデルであるため、血液再灌流障害や組織間の相互作用などの生体反応をも反映した細胞障害の評価が可能である。

肝細胞内の脂肪蓄積は低酸素性ストレスによる急性肝障害の指標の一つとされる。本研究により、HIE関連肝障害は肝門脈領域への微小脂肪滴の蓄積が関与しており、またHIEに対する全身低体温療法は脳だけでなく肝臓の保護にも有効である可能性が示唆された。この研究結果は肝障害にも留意したHIE患児の管理を喚起するだけでなく、HIE発症時の多臓器障害の病態解明、さらに治療戦略の確立に寄与し、ひいてはHIEの死亡率低下に貢献するものと考えられる。

掲載誌名	Neonatology		第111巻, 第3号
(公表予定) 掲載年月	平成29年3月	出版社(等)名	Karger
Peer Review	① . 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。