

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 11 月 17 日

審査委員	主 査	田 宮 隆		
	副 主 査	西 山 佳 宏		
	副 主 査	藤 原 祐 一 郎		
願 出 者	専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育学 <small>(平成27年度以前入学者のみ記入)</small>
	学籍番号	12D707	氏名	山戸 聡史
論 文 題 目	Intravenous edaravone plus therapeutic hypothermia offers limited neuroprotection in the hypoxic-ischaemic newborn piglet			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格      (該当するものを○で囲むこと。)			
<p>[ 要 旨 ]</p> <p>新生児低酸素性虚血性脳症 (HIE) は、出生前後の強い低酸素虚血を起点に生じる予後不良の脳循環酸素代謝障害である。低体温療法 (TH) は新生児HIEの神経学的予後を改善し得る唯一の治療法だが、その効果には限界があり新規の脳保護治療の開発が必要である。既に成人の脳梗塞急性期治療に使用されているエダラボン (EV) は、THとの併用療法として効果が期待される薬剤の一つである。今回、新生仔豚仮死モデルを用いてEV静脈内投与とTHの併用療法による脳保護効果をTH単独と比較し検討した。生後24時間以内の新生仔豚21頭を無作為に無治療群 (NT群, n=8)、TH群 (n=7)、TH+EV群 (n=6, 3mg/kg iv, 12時間毎、蘇生終了直後から負荷後3日間) の3群に分類した。低酸素負荷は低酸素吸入で約40分間行い、各個体への負荷の程度を均一化するためaEEGの振幅値、平均血圧、脳血液量値を指標に調整した。24時間の人工呼吸器管理後、負荷後5日目まで哺乳・飼育した。その結果、神経学的スコアは、TH群はNT群に比して有意に高値 (予後良好) であったが、TH+EV群では有意差を認めなかった。病理組織学的スコア評価は、大脳灰白質と大脳白質はNT群に比してTH群およびTH+EV群では障害軽減の傾向を認めたが、TH+EV群の優位性は認めなかった。このようにTH+EV群がTH群に比して更なる脳障害軽減傾向を認めなかった理由として、EVの投与方法 (投与量・速度・間隔・期間) が神経保護効果を維持するのに十分ではなかった可能性、TH条件の下でエダラボンが有効ではなかった (THによる脳血流量減少の結果、脳へのEV分布が低下した等) 可能性が挙げられる。結論として、新生仔豚仮死モデルの負荷後5日目の神経学的および病理組織学的評価において、THとEV併用療法にはTH単独に比して有意な脳保護効果は認めなかった。</p>				

本研究に関する学位論文診査委員会は令和2年11月17日に行われた。審査においては以下に示す様々な質疑応答が行われた。

1. 低酸素虚血負荷について

以前の実験で、負荷中CBVが負荷前値を下回るまで低下する場合、生存できない重症例となった。このため、負荷中のCBV低下の程度を「過度な負荷を避ける指標」として負荷の調節を行う事により、生存可能且つ病理組織学的脳障害を一定に認める仮死モデルを効率よく作成可能となった。

2. エダラボンの効果が限定的だった因子として低体温以外の因子が大きいのではないか？

投与方法が大きな因子であると考え。なお、本研究での投与量が臨床における成人・小児における使用量より多いのは、既存の動物実験での投与量に基づく。

3. エダラボン単独による治療との比較検討について

すでに低体温療法が新生児HIEの標準治療となっている現状を前提としたため、本研究ではエダラボン単独投与のデータ集積を行っていない。

4. CBFとCBVの違いについて

CBVは脳灌流圧が低下した際に最も初期に変化するパラメーターであり、脳血管の自動調節能による代償性脳血管拡張の結果、CBVが上昇しCBFが保持される。CBVとCBFは根本的に異なるパラメーターであるが、CBVは臨床で非侵襲的に持続してモニタリング可能なため、新生児における脳循環の指標として有用であると考え。

5. 病理組織学的評価の方法について

既存の組織障害の範囲によるスコアリングだが、特に大脳皮質灰白質では「層構造が保持されているかどうか」にも着目し、2点以下では層構造が保持され3点以上では層構造の破綻を認める。

6. 統計手法について

生体パラメータはTwo-way ANOVAを、神経学的スコアと病理組織学的スコアはOne-way ANOVAを使用して、3群間の比較分析を行った。

7. エダラボンの標的分子について

明確な単一の標的分子を狙った薬剤ではない。フリーラジカルに作用して間接的に脳保護効果を有する。

8. THのHIEに対する脳保護を示す機序

エネルギー代謝の抑制によるATP節約、グルタミン酸濃度上昇-細胞内Ca<sup>2+</sup>増加カスケードの抑制、活性酸素の産生抑制、ミトコンドリア機能不全の抑制、アポトーシス抑制、炎症反応の抑制、脳浮腫や頭蓋内圧亢進の抑制など、多岐の要因に作用して保護効果を発揮するとされる。

9. HIEの重症度評価について

Sarnatの重症度分類が広く用いられており、各神経学的所見を用いて、軽症(I°)、中等症(II°)、重症(III°)の3つに分類される(THの適応はII°以上)。本研究の豚仮死モデルは主にSarnat II°のような中等症を想定して作成した。

10. MRI画像とHIEについてわかっていること

臨床では出生後早期のMRI実施は困難なため、THの導入基準にも含まれない。しかし、脳障害の重症度評価としては最も有用とされており、神経学的予後と密接な関連がある。

11. 今後の展開について

さらなるサンプル数の蓄積やエダラボンの投与方法の再検討を行いたい。フリーラジカル除去および酸化ストレス軽減作用を有する水素ガスの吸入療法による脳保護効果の検証を行いたい。

本研究は、低体温療法との併用療法としてのエダラボンの有効性を動物実験により検討した初めての研究である点で意義があり、学術的価値が高い。本審査委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

掲 載 誌 名	Neonatology			第 卷, 第 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2020 年 10 月	出版社(等)名	Elsevier	

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。