

学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入) 生殖・発育学
学籍番号	12D707	氏名	若林 誉幸
論文題目	Hypothermia cannot ameliorate renal fibrosis after asphyxia in the newborn piglet		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景】新生児仮死では約60%で急性腎障害(AKI)が引き起こされ、AKIが低酸素性虚血性脳症(HIE)の悪化や長期的な神経発達の悪影響と有意に関連している。HIEに対する標準治療である軽度低体温療法(TH)は、死亡率と神経学的予後やAKIを改善し、これらの合併症を減らすことができると考えられている。しかし、HIEの中型動物を用いて、低酸素虚血(HI)負荷後のTHによるAKIに対する改善効果を基礎的に検討した研究、特に病理組織学的に検討した研究は少ない。</p> <p>【目的】新生児仮死豚モデルにおけるHI負荷後5日目の腎病理組織学的評価により、THによる腎障害軽減効果を検証した。</p> <p>【方法】生後24時間以内の新生児豚25頭を用いて、無作為にコントロール群(C, n=5)、低酸素負荷群(HI-NT, n=12)、低酸素負荷+TH群(HI-TH, n=8)の3群に分類した。HI負荷は、我々が独自に開発した新生児豚仮死モデル作成のプロトコル(Nakamura S, et al., Brain Dev 2013)を行った。すなわち、低濃度酸素吸入(FiO₂: 3-4%)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に簡易脳波(上限振幅値<5μV=LAEEG時間: 20分間維持)、平均血圧、脳血液量(近赤外光時間分解分光装置により)を負荷強度の指標として酸素濃度を適宜調整した。蘇生は100%酸素で10分間行った。蘇生後、HI-TH群ではTH(直腸温33.0°C±0.5°C、負荷後24時間)を行い、復温後に保育器内へ収容し負荷後5日目まで哺乳・飼育した。負荷後5日目に臓器還流を行い、腎の病理組織学的評価(H&E, PAS, AZAN染色)を皮質、髓質で行った。</p> <p>【結果】腎皮質ではH&E及びPAS染色(Fig. 1A-F and J-O)で、腎尿細管上皮細胞の細胞質の膨化によるものと考えられる尿細管の管腔消失を認めた(Fig.1)。この管腔消失尿細管の割合mean(SD)(%)は、HI-NT群とHI-TH群ではC群より多かったが両群間で有意差はなかった【C群, 6.4(4.7); HI-NT群, 15.7(9.4); HI-TH群, 14.3(8.5)】。また、腎髓質でAzan染色による線維化を評価したところ(Fig. 1G-I)、同染色領域mean(SD)(%)は、HI-NT群、HI-TH群ともにControl群よりも有意に高かったが、HI-NT群とHI-TH群の間に差はなかった【C群, 1.00(0.46); HI-NT群, 2.85(0.94); HI-TH群, 3.58(1.14)】(Fig.2)。</p> <p>【考察】HI-THで腎線維化の軽減効果が認められなかった要因は以下の3つが挙げられる。1つ目はHI負荷強度の不足である。我々のモデルでは生存可能であるために中等度のHI負荷を行った。脳・腎ともに障害を与えるためには、重度のHI負荷が必要である。しかし重度の負荷では、生存が困難且つTHのみでは十分な改善は期待できない。2つ目は、THによる循環血漿量の低下で、THによる血管透過性の亢進や寒冷利尿により循環血漿量の低下を来すことで低灌流となった可能性がある。3つ目は、観察期間の不十分さであり、本研究の新生児仮死豚モデルではHI負荷5日後までで、線維化への進展を観察するには不十分であった可能性がある。</p> <p>【結論】新生児豚仮死モデルにおいて、HI負荷後5日目における腎組織では、皮質の尿細管管腔消失及び髓質の線維化を認めた。しかし、THによるこれらの腎障害所見の改善は認めなかった。</p>			

Fig. 1

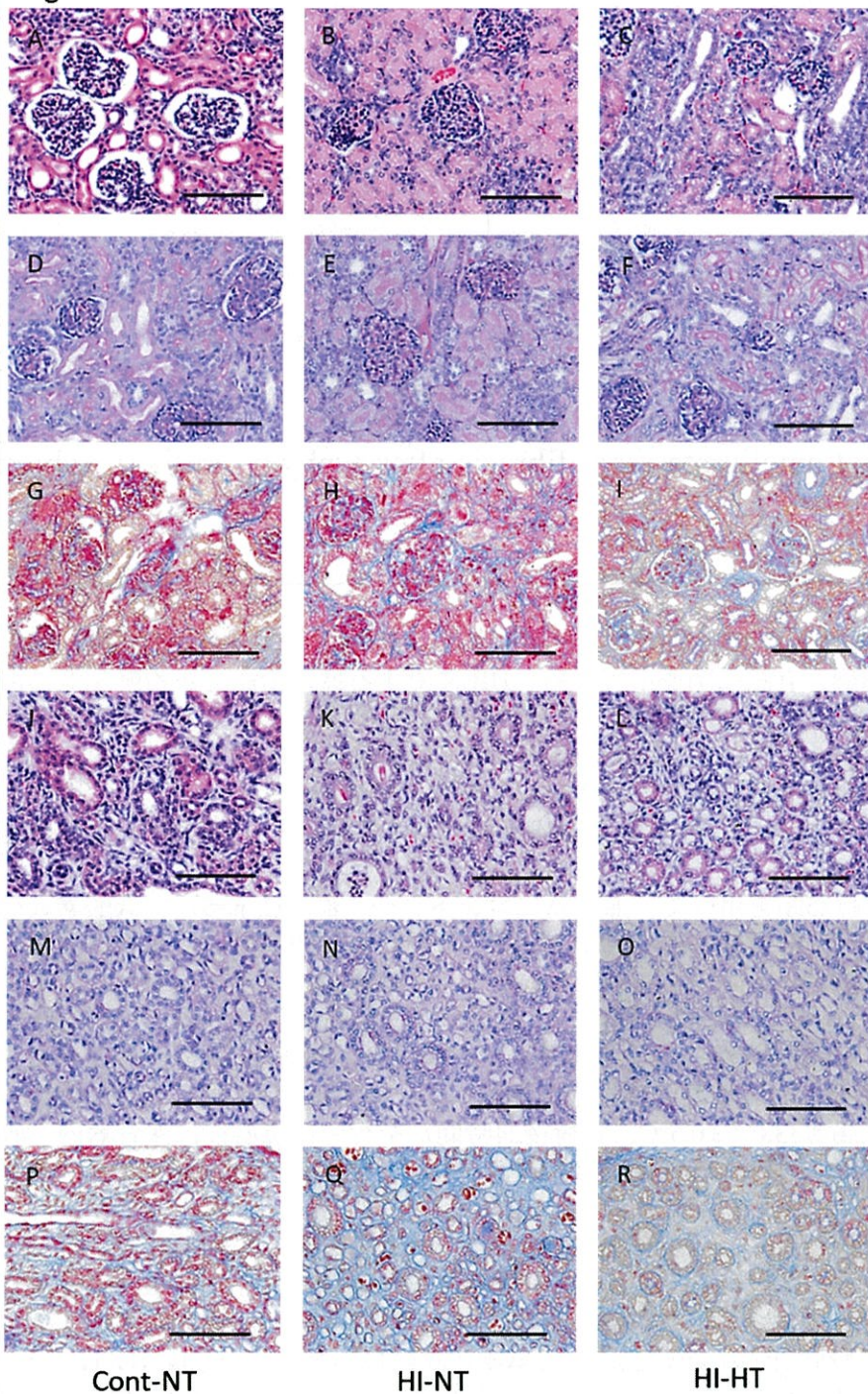


Fig.1(左図). 3 群の典型的病理写真像

HE 染色 (皮質 : A-C、髄質 : J-L)、
PAS 染色 (皮質 : D-F、髄質 : M-O)、
AZAN 染色 (皮質 : G-I、髄質 : P-R)
コントロール (A, D, G, J, M, P)
HI-NT (B, E, H, K, N, O)
HI-HT (C, F, I, L, O, R)
スケールバー : 100 μ m

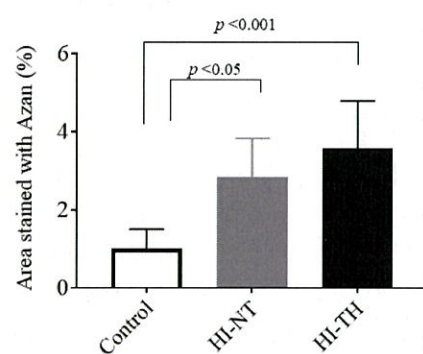


Fig.2(上図). 腎髄質のAzan染色で染色された面積の割合 (white bar: コントロール群、gray bar: HI-NT群、black bar: HI-HT群)

掲載誌名	Pediatrics International		
(公表予定) 掲載年月	2021年8月	出版社(等)名	Japan Pediatric Society
Peer Review	有	・	無