




学位論文審査の結果の要旨

令和 3 年 11 月 30 日

審査委員	主査	木下 博之			印 
	副主査	植平 政通			
	副主査	金西 賢治			
願出者	専攻	機能構築医学	部門	生殖・発育学	
	学籍番号	12D712	氏名	若林誉幸	
論文題目	Hypothermia cannot ameliorate renal fibrosis after asphyxia in the 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。)				

〔要旨〕

【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。

【目的】新生仔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。

【方法】生後24時間以内の新生仔豚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仔豚仮死モデル作成のプロトコール（Nakamura S, et al., Brain Dev 2013）を行った。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、髄質で行った。

【結果】腎皮質ではH&E及びPAS染色で、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。この管腔消失尿細管の割合は、CHI-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。また、腎髄質でAzan染色による線維化を評価したところ、同染色領域は、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。

【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、2つ目は、THによる循環血漿量の低下、3つ目は観察期間の不十分さである。

【結論】新生仔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髄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。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和3年11月24日に行われた。

本研究は新生児仮死に対し低体温療法を実施した場合の腎障害を血液生化学的評価および、病理組織学的評価を指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は新生児医療における新生児仮死後の腎障害と低体温療法の関連について意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分に値するものと判定した。

審査においては、

1. 腎尿細管細胞の膨化と尿量の変化について：尿量の変化については検討できていない。今後尿細管マーカーなどの尿生化学的検査を検討したい。
2. 皮質の線維化について：腎皮質と比較して腎髄質の方が酸素分圧が低いと言われている。そのためより低酸素の影響が見られると予想される腎髄質での評価を今回は行った。
3. Control群とHI負荷群のAzan陽性領域の差が小さいことについて：5日目では小さい差かもしれないが、今後のCKDへの移行を考慮すると大きく変化していく可能性がある。
4. Azan青染領域の選定について：他部位と比較して明らかに青染されている領域を選定した。
5. AKIの定義について：以前使用されていたARFでは診断基準が30以上存在するため、報告によって異なっていた。現在のAKIの診断基準は3種類でありほぼ同等である。
6. 本研究でのAKI症例について：今回の25例中1例のみAKIの診断基準を満たした。
7. 腎血流の評価について：今回の検討では腎血流の評価は出来ていない。そのため、今後は超音波検査などを用いることで評価することを検討している。
8. 低体温療法との併用治療薬について：今回は併用薬剤は用いていないが、これまでにエダラボンを併用薬剤として用いた検討では腎障害の増悪を認めた。
9. 低酸素虚血負荷の虚血負荷について：低酸素負荷のあとに血圧を下げる事で虚血負荷を与えている。
10. 経時的な腎病理組織の評価について：低酸素虚血負荷による脳障害を調べる実験系における腎障害の有無を病理組織学的に評価したものである。中型動物で5日目の組織を検討することで、今後の小動物モデルでの検討にしていく。
11. 糸球体の変化について：糸球体硬化病変は見られなかった。
12. 低体温療法の時間について：既報では24時間の低体温療法でも十分に脳保護効果が期待できるため、本研究では24時間の低体温療法を実施した。
13. 長期飼育について：人員の確保は必要だが可能ではある。
14. 糸球体、尿細管の評価について：近年では糸球体より尿細管間質の方がCKDへの移行を反映していることが指摘されている。そのため今回は尿細管間質の評価を行った。
15. 炎症細胞について：観察した時期により、炎症細胞が消退した可能性と低酸素虚血負荷が弱かった可能性を考える。炎症細胞が消失するにしてもある程度は存在しているのではないかと予想されるため、今回は低酸素虚血負荷が弱かった可能性の方が高いのではないかと考える。
16. 血液生化学検査について：HI-TH群において24時間時点でのCrの上昇がなかったことについては採血時期による変化を考える。
17. 低体温療法中の腎保護について：成人では：成人ではhypoxia inducible factor (HIF) に対する治療が行われており、小児新生児でも検討すべき治療法と考える。

など多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

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

(備考) 要旨は、1,500字以内にまとめてください。