

甲 第 号

奥田 千愛 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

| | | | |
|---------|----------|----|-------|
| | 委員長 | 教授 | 川口 昌彦 |
| 論文審査担当者 | 委員 | 教授 | 福島 英賢 |
| | 委員(指導教員) | 教授 | 酒井 宏水 |

主論文

Effect of carbon monoxide administration using haemoglobin-vesicles on the hippocampal tissue.

ヘモグロビン小胞体を用いた一酸化炭素投与の海馬組織への影響

Chie Okuda, Hiromi Sakai

Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology 27 Jan 2022

論文審査の要旨

一酸化炭素 (CO) は有毒ガスであるが、少量では抗炎症作用や抗酸化作用があるため臨床的に有効な医薬品として注目されている。本研究では CO が結合したヘモグロビン小胞体 (HbV) 投与の海馬組織に対する安全性を確認するとともに、出血性ショックの状態にあるラットを CO-HbV を用いて蘇生した場合の脳再灌流障害に対する有効性を検討した。まず、ラットに CO を吸入させて CO 中毒群を作成し、CO 曝露後の海馬組織の損傷を評価した。次に、循環血液量の 50% または 25% に相当する量の CO-HbV を投与し (CO-HbV50 群または CO-HbV25 群)、CO-HbV 投与後 14 日目での海馬組織への影響を検討した。最後に、循環血液量の 50% を脱血して出血性ショックとしたラットに同量の生理食塩水、自己全血、CO-HbV を投与して蘇生し、蘇生後 14 日目に海馬組織の損傷を評価した。結果、CO 中毒群では曝露後 14 日目に最も多く海馬壊死細胞がみられた。CO-HbV50 群ではほとんど壊死細胞がみられず、CO-HbV25 群の壊死細胞はコントロール群と同等であった。出血性ショックから蘇生させたラットでは CO-HbV を用いた群の海馬障害が最も軽度であった。本研究において健常なラットに CO-HbV を投与しても明らかな海馬障害はみられないこと、また CO-HbV は出血性ショック後の脳虚血再灌流障害に有効であることが明らかになった。

公聴会では、CO 投与とカルボニルヘモグロビン濃度の関連性、HbV の酸素運搬への影響、postconditioning 効果の関与、行動評価の有無、CO-HbV 投与の安全性、製剤の安定性、今後の研究の方向性などの質問に対し適切に回答していた。

本研究結果は、CO を放出する薬剤について脳神経系への毒性を検討したのは初めてであり、本製剤の応用に向けて極めて重要な研究と考えられる。公聴会での発表と質疑応答を含め、博士の学位に値すると評価する。

参 考 論 文

1. Translational Research of Hemoglobin Vesicles as a Transfusion Alternative.
Hiromi Sakai, Naoko Kobayashi, Tomoko Kure, Chie Okuda Current Medicinal
Chemistry 2022;29(3):591-606
2. 人工赤血球の開発と臨床応用
酒井宏水, 奥田千愛, 久禮智子 LiSA 25 卷 11 号 Page1139-1146(2018.11)

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに生体高分子学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和4年6月14日

学位審査委員長

侵襲制御・生体管理医学

教授 川口 昌彦

学位審査委員

救急病態制御医学

教授 福島 英賢

学位審査委員(指導教員)

生体高分子学

教授 酒井 宏水