

学位授与番号：乙 3 1 4 4 号

氏 名：金井 秀樹

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 4 月 13 日

学位論文名：

**Extracorporeal bioartificial liver using the radial -flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy.**

学位論文名（翻訳）：

（肝性脳症改善を目的とした Radial-flow bioreactor を用いた bioartificial liver の開発）

学位審査委員長：教授 井口保之教授

学位審査委員：教授 靱山俊彦教授 教授 横尾 隆教授

# 論 文 要 旨

論文提出者名	金井 秀樹	指導教授名	矢永 勝彦
--------	-------	-------	-------

## 主 論 文

Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy

(肝性脳症改善を目的とした Radial-flow bioreactor を用いた bioartificial liver の開発)

Hideki Kanai, Hideki Marushima, Naofumi Kimura, Takamasa Iwaki, Masaya Saito, Haruka Maehashi, Keiko Shimizu, Makiko Muto, Takahiro Masaki, Kiyoshi Ohkawa, Keitaro Yokoyama, Masaaki Nakayama, Tohru Harada, Hiroshi Hano, Yoshiaki Hataba, Takahiro Fukuda, Masahiko Nakamura, Naoto Totsuka, Shutaro Ishikawa, Yasuki Unemura, Yuji Ishii, Katsuhiko Yanaga, Tomokazu Matsuura, *Artificial Organs*, 31(2): 148-151, 2007

【背景】急性肝不全患者における bioartificial liver (BAL) は、肝不全からの回復までの肝機能の代償、肝移植までの recipient の生命維持に期待されているが、現在まで実用化には至っていない。ヒト肝細胞癌株をラジアルフロー型バイオリアクター (RFB) に高密度培養したモジュールを用いて、急性肝不全ミニブタモデルへの脳障害に対する BAL の効果を検討した。

【方法】キノコ毒である  $\alpha$ -amanitin をミニブタの脾静脈に投与し、急性肝不全モデルを作成した。ヒト肝細胞癌株 FLC-4 により細胞充填型バイオリアクターを作成し、これを充填した体外循環型バイオ人工肝臓で 4-6 時間体外灌流した治療群と、充填していないコントロール群の 2 群に分けて脳波、血液生化学所見、S-100 $\beta$  を経時的に測定し、病理解剖学的にも評価を行った。

【結果】非充填 BAL を用いたコントロール群では、血中の ALT、アンモニア、ビリルビン、S-100 $\beta$  が上昇、血中のコレステロール、プロトロンビン時間が低下し、脳波が徐波化し、48 時間以内に死亡した。一方、BAL を用いた治療群では、体外循環後に血液データは改善し、脳波所見は速波を認め、全例が 48 時間以上生存した。

【結語】急性肝不全による脳症に対して RFB を用いたバイオ人工肝臓の有用性が示唆された。

## 学位審査の結果の要旨

金井秀樹氏は、平成 8 年 3 月本学卒業後、附属病院での初期研修を修了。平成 15 年よりより外科学講座 消化器外科分野 矢永 勝彦教授の指導のもとで臨床、研究、教育に研鑽を積んでいる。金井氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、原題は「**Extracorporeal bioartificial liver using the radial-flow bioreactor in treatment of fatal experimental hepatic encephalopathy.**」である。研究は矢永 勝彦教授の指導により実施、成果は 2007 年 *Artificial Organs* 誌 (**Impact Factor, 2.05**) に発表された。学位申請論文の内容については別添資料を参照されたい。以下、審査委員会における審査結果を報告する。

平成 28 年 3 月 25 日、審査委員長 井口 保之および靱山 俊彦、横尾 隆両審査委員の出席のもとに公開学位審査会を実施した。金井氏から研究概要を発表し、引き続き口頭試験を実施した。口頭試験においては以下の質問があった。

- 1) 急性肝不全モデル作成にキノコ毒を使用した理由
  - 2) 使用したミニブタの週齢について
  - 3) ヒトとブタモデルの相同性について
  - 4) ブタモデルにおける肝不全の定義
  - 5) RFB-BAL および人工腎臓で除去できる物質の想定分子量について
  - 6) 急性肝不全における脳浮腫発現のメカニズム
  - 7) ヒト肝癌細胞株で得られる正常肝機能発現の安定性について
  - 8) ブタ脳波の所見について
  - 9) 学位申請論文 **Figure 3 D** 病理解剖所見について
  - 10) 異種動物間の抗原抗体反応について
  - 11) 人工肝臓と薬物療法の併用について
  - 12) 人工肝臓の位置づけと今後の展望について
- など多数の質疑応答を行った。

これらの質問に対して、金井氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ、学位申請論文の内容に関する有益な議論を展開した。

その後、審査委員会において慎重に審議した結果、金井氏の研究は、難治性肝性脳症の治療に対する新たな知見を示し得たと判断した。審査委員は審査において指摘されたテーシスの訂正・加筆を確認した上、本研究内容を学位論文として価値があるものと認定する次第である。