

学位授与番号：乙 3207 号

氏 名：阿部 貴行

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 1 月 24 日

学位論文名：

Synergistic effects of remote preconditioning with terminal blood cardioplegia in an in vivo piglet model.

（ブタ実験モデルにおける遠隔臓器 preconditioning の血液心筋保護に対する相乗効果の研究）

学位論文審査委員長：教授 南沢享

学位論文審査委員：教授 竹森重 教授 吉村道博

論文要旨

氏名	阿部 貴行	指導教授名	橋本 和弘
----	-------	-------	-------

主論文

Synergistic effects of remote preconditioning with terminal blood cardioplegia in an in vivo piglet model.

(ブタ実験モデルにおける遠隔臓器 preconditioning の血液心筋保護に対する相乗効果の研究)

Takayuki Abe, Kiyozo Morita, Gen Shinohara, Kazuhiro Hashimoto and Masako Nishikawa

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2017;52(3):479-484

要旨

心筋保護法の進歩は心臓外科医の念願である。その様な中、虚血再灌流傷害を軽減させる現象として、remote preconditioning (rPerC)という概念が発表された。実験的効果や臨床応用が報告されているが、その効果のほとんどは心筋細胞障害の低減である。そのため心機能の改善効果、特に開心術モデルにおける rPerC の心機能改善効果は調査すべき課題である。そこで下肢虚血による rPerC が血液心筋保護（終末温心筋保護液：TWBCP）に相乗効果をもたらしめるという仮説を、仔豚開心術モデルを用いて検証した。

コンダクタンスカテーテルを左室心尖部から挿入し、心機能計測を行い、これをベースライン値とした。人工心肺を確立した後、心筋保護液を投与し 120 分全心虚血とし、再灌流の方法から以下の 4 群に群分けを行った。再灌流後に再度心機能計測を行い、回復率として評価した。

Group I (Control): 単純再灌流、対照群

Group II (rPerC): 再灌流前に下肢の rPerC を施行

Group III (TWBCP): TWBCP を行ったのちに再灌流

Group IV (rPerC+TWBCP): 上記 2 手技併用

心機能評価として、収縮末期エラストランス (Ees: end-systolic elastance) と前負荷動員一回仕事量 (PRSW: preload recruitable stroke work) を用いて収縮能評価、ならびに拡張末期圧・容量関係 (EDPVR) を用いて拡張能を評価した。rPerC の有無による収縮能の改善効果は統計学的に有意ではなかった。拡張能の改善は有意であった。併合効果は TWBCP 単独と比べると、適度の効果があった。この研究は、人工心肺を用いた全心筋虚血モデルにおいて rPerC の有効性を示した新たな動物実験的研究である。

【結論】 rPerC は標的臓器である心筋に対する虚血障害助長の危惧なく、統合型血液心筋保護戦略に対して補助的戦略として安全に適用することができ、手術成績、術後合併症の改善が期待される。TWBCP と組み合わせで相乗的な心臓保護効果をもたらし、長時間心停止によって誘発される心筋機能障害を軽減させる効果が明らかであった。本研究は心筋保護液単回投与での長時間心停止モデルという過酷な状況を想定して実験を行っており、よって rPerC はレスキューまたはトラブルシューティング戦略としての意義を有すると考えられた。

学位論文審査結果の要旨

大学院博士課程（心臓外科学）、阿部貴行氏の学位審査論文「Synergistic effects of remote preconditioning with terminal blood cardioplegia in an in vivo piglet model」は、橋本和弘教授のご指導の下、作成され、2017年にEUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY誌（インパクトファクター3.8, 2016）に掲載された。2017年12月15日、竹森重教授、吉村道博教授および南沢を審査員とする公開学位審査会を開催し、阿部氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験に準じる質疑応答を行った。以下、審査委員会における審査結果を記載する。

- 1 本学位論文の科学的価値：開心心臓手術を安全に施行するためには、心筋保護が極めて重要であり、そのために様々な心筋保護液が開発されてきている。しかし、こうした進歩によっても、術中の虚血および再灌流傷害を避けられないことがあり、いまだに患者の予後に大きな問題となることがあるため、阿部貴行氏は臓器の虚血再灌流傷害を軽減させる方策をとって、remote preconditioning を活用することを着想した。なお、remote preconditioning とは ischemic preconditioning を源流とする概念であり、これは先行する一過性の心筋虚血刺激があると、後続の虚血による心筋壊死が縮小する現象をいう。これを受け 2007 年にターゲット臓器そのものでなく、遠隔臓器に preconditioning を行うことで、ターゲット臓器の虚血および再灌流傷害の減弱効果があることがはじめて報告され、これを支持する報告が発表されてきている。そこで阿部氏は、本論文において、開心術中に下肢の虚血を人為的に加える remote preconditioning を施行することで心筋保護に有効になるとの仮説を立て、これをブタ実験モデルで検証した。対照を含む合計 24 匹の実験結果から、remote preconditioning を終末期加温血液心筋保護液と併用することで、より速やかな心機能の回復が見られることを示した。本研究は比較的低侵襲である後肢虚血を心臓手術中に介入させることで、より重篤な心筋傷害を軽減させる可能性を動物実験で示した初めての研究であり、学術的価値に加え、研究をさらに進展させることで臨床的にも重要な提言をしている。
- 2 本研究は、研究上の倫理規範に準じて実行されている。

3 以上の点を踏まえて、以下の項目を含む質疑が審査員より阿部氏になされた。

- **perconditioning** の効果が必ずしも顕著に見られなかった点について synergistic な効果が統計学的に認められたか。
実験計画当初からこの結果は想定されていたか。
実験に用いた個体数が少ないためか。
虚血の実験条件が厳しすぎたために顕著な効果が認められなかったとは考えられるか。
 - 収縮期よりも拡張期の方に効果があった理由は何か。
 - 統計学的解析法の妥当性に関して、カイ二乗検定を用いなかった理由は何か。
 - **perconditioning** によって改善するメカニズムは何か。
- これらの質疑に対し、阿部氏は研究結果及び文献的考察に基づき、適確に回答した。

4 阿部貴行氏の博士（医学）としての資質：本学位論文を橋本教授および責任著者である森田紀代造教授の指導の下、研究全般を考案、実行し、第1著者として極めて質の高い科学誌に論文を掲載した点、学位審査会における専門領域に関する見識の深さ、などから阿部氏の高い将来性が期待される。

5 以上の結果を踏まえ、竹森教授、吉村教授とともに審議し、本研究は学術的価値に加え、将来の臨床的橋渡し研究にもつながる点でも重要であることから、本論文は学位申請論文として十分に価値あるものと審査委員会では認定した。