

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 乙 生命医科学専攻 臨床医学系講座 運動器外科学・腫瘍集学治療学分野	氏 名	横山 弘和 <small>よこやま ひろかず</small>
審 査 委 員	主 査 西村 有平 副 査 渡邊 昌俊 副 査 水野 修吾		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Inhibitory effect of edaravone on systemic inflammation and local damage in skeletal muscles following long-term ischemia to murine hind limb</p> <p>【主論文審査結果の要旨】</p> <p>筆者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>【背景】</p> <p>骨格筋の虚血再灌流障害は、局所損傷による炎症性メディエーターや酸化ストレスマーカーの漏出により急性腎不全などの合併症を引き起こす。虚血再灌流障害は四肢を駆血した動物モデルで研究されているが、有用な薬物療法はない。われわれは脳梗塞や筋萎縮性側索硬化症の治療薬として臨床応用されているフリーラジカルスカベンジャーであるエダラボンに注目し、エダラボンは整形外科領域の四肢の手術やマイクロサージャリー、挫滅症候群などの外傷の治療にも臨床応用できるのではないかと考えた。先行研究で 1.5 時間の骨格筋虚血再灌流障害でエダラボンの投与が脂質過酸化、炎症細胞浸潤を有意に低下させ筋保護効果があることを示した。本研究では 4h という長時間虚血モデルを作成し骨格筋虚血再灌流障害においてエダラボンの術前投与による局所と全身に及ぼす影響を検討した。</p> <p>【目的】</p> <p>本研究の目的は(1)マウスを使用し長時間下肢を駆血した虚血再灌流障害のモデルを作成し局所と全身の病態を評価する、(2)先行研究の 1.5 時間の虚血再灌流障害でエダラボンの保護効果を示したように 4 時間の虚血に対するエダラボンの保護効果を評価する、(3)骨格筋の虚血再灌流障害のメカニズムにおけるアポトーシスの役割を評価し損傷組織のアポトーシスに対するエダラボンの</p>			

保護効果を検討する、ことである。

【方法】

Crawford の報告に準じて C57/BL6 マウスの左大腿近位部を 4.5 oz の歯科矯正用輪ゴムを用いて駆血した。駆血 30 分前にエダラボン 3mg/kg(Ed 群)または同量の生食(S 群)を腹腔内投与した。4 時間でゴムを除去し再灌流後 0,2,12,24,48,72 時間で血漿を分離し、腎臓、腓腹筋(GC)、前脛骨筋(TA)を摘出した。GC,TA(各 n=5 0,2,12,24,48,72 時間)を Hematoxylin Eosin(HE)染色し、損傷率を組織学的に評価した。Tumor Necrosis Factor(TNF)- α は心臓から採血後血液を遠心分離し、上澄を Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) で定量した。腎組織は HE 染色し、皮質領域の尿細管細胞の空胞変性の程度を評価した。骨格筋のアポトーシスを caspase3/7 活性と TdT-mediated dUTP nick end labeling(TUNEL)染色で評価した。

【結果】

両群ともに組織の摘出までの死亡は認めなかった。組織学的に GC,TA ともに 12 時間より損傷され、24 時間で著明、72 時間まで増大したが、損傷率は両群の各時間での有意差は認められなかった。また血漿 TNF- α は 12 時間以降 Ed 群で有意にその発現が抑制され、さらに腎皮質尿細管細胞の空胞変性は 48 時間以降 Ed 群で有意に抑制された。また caspase3/7 活性は 12,24 時間の Ed 群で有意に抑制され、12 時間の腓腹筋 TUNEL 染色では TUNEL 陽性細胞数は Ed 群で著明に抑制された。

マウスの長時間駆血モデルを用いて骨格筋の虚血再灌流障害で生じる全身性炎症(血漿 TNF- α)と局所損傷(腎皮質尿細管細胞の空胞変性と腓腹筋のアポトーシス)に対するエダラボンの保護効果を示した論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Journal of Orthopaedic Surgery(Hong Kong) 2019;27(3):1-8

Published: September 24, 2019

doi: 10.1177/2309499019874470

Hirokazu Yokoyama, Masaya Tsujii, Takahiro Iino, Tomoki Nakamura and Akihiro Sudo