



Title	An on-chip deformability checker demonstrates that the severity of iron deficiency is associated with increased deformability of red blood cells
Author(s)	梶谷, 憲司
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105260
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	梶谷 憲司
論文題名 Title	An on-chip deformability checker demonstrates that the severity of iron deficiency is associated with increased deformability of red blood cells (マイクロ流路技術を使用した変形能測定装置により測定した赤血球変形能は、鉄欠乏症では増大する)
論文内容の要旨	
〔目 的〕 赤血球は変形しやすい細胞であり、自らの直径よりも狭い毛細血管や脾臓網内系を通過できる。赤血球変形能の測定方法はいくつか報告されているが、赤血球の血管内とは異なる挙動に基づいた評価法であるなどの問題がある。鉄欠乏性貧血患者では楕円形あるいは扁平な赤血球が認められ、これらの形態的特徴は変形能と関連すると考えられている。しかし、鉄欠乏性貧血における赤血球変形能は十分に検討されておらず、変形能と形態との関連も明らかではない。そこで本研究では、毛細血管モデルを用いて変形能を定量評価する方法の開発し、鉄欠乏性貧血患者の赤血球変形能を測定し、赤血球の変形能と形態の関係性を明らかにすることを目的とした。	
〔方 法〕 毛細血管モデルとなる幅3.1〜4.2μm、深さ3.5μmの狭窄部を備えたマイクロ流路を作成した。狭窄部を通る赤血球の通過速度(V^*)を測定し、狭窄部に入る前後の細胞サイズに基づき赤血球の変形度(ϵ)を算出した。 V^* と ϵ の関係性をグラフ化し、 ϵ が理論的最大値の50%に達した際の通過速度($V^*_{\epsilon=0.5}$)を赤血球変形能の定量化指標とした。 大阪大学附属病院または健診センターの受診者120名から採血を行った。フェリチン30ng/mL未満を鉄欠乏、男性はヘモグロビン(Hb)13g/dL未満、女性はHb12g/dL未満を貧血と定義した。鉄欠乏および貧血の有無に基づき、コントロール群(鉄欠乏なし/貧血なし、n=61)、鉄欠乏群(鉄欠乏あり/貧血なし、n=32)、鉄欠乏性貧血群(鉄欠乏あり/貧血あり、n=15)、他因性貧血群(鉄欠乏なし/貧血あり、n=12)の4群に分類した。 $V^*_{\epsilon=0.5}$ を測定し、赤血球形態を観察することにより、被検者ごとに赤血球の直径・厚さ・楕円率の平均値を算出した。	
〔成 績〕 赤血球膜硬化剤(ジアミド)処理で変形能が低下した赤血球を測定したところ、ジアミド濃度が高いほど $V^*_{\epsilon=0.5}$ は低下した。このことから、 $V^*_{\epsilon=0.5}$ 高値は変形しやすいことを、低値は変形しにくいことを表し、 $V^*_{\epsilon=0.5}$ が赤血球変形能の指標として有効であることが示された。 120名の測定において、鉄欠乏の重症度を示すフェリチン値は、コントロール群(中央値：97g/dL)と比して鉄欠乏性貧血群で最も低く(4ng/mL)、次いで鉄欠乏群で低かった(10ng/mL)。コントロール群と他因性貧血群(86g/dL)との間には有意差を認めなかった。女性の割合は、コントロール群(48%)に比して鉄欠乏群(87%)と鉄欠乏性貧血群(87%)で高かった。Hbは、コントロール群(中央値：14.3g/dL)に比して鉄欠乏性貧血群(10.7g/dL)と他因性貧血群(10.7g/dL)で低く、鉄欠乏性貧血群と他因性貧血群の間には有意差を認めなかった。 $V^*_{\epsilon=0.5}$ は、コントロール群に比して鉄欠乏性貧血群で最も高く、次いで鉄欠乏群で高かった。また、鉄欠乏性貧血群では他因性貧血群よりも高かった。フェリチン値と $V^*_{\epsilon=0.5}$ には負の相関を認めた($r=-0.66$, $p<0.01$)。単変量解析では性別およびHbと $V^*_{\epsilon=0.5}$ の間にも相関が確認されたが、多変量解析では性別とHbで補正しても、フェリチン値は独立して $V^*_{\epsilon=0.5}$ と関連していた。 赤血球形態は、直径は4群間で差を認めなかった。厚さは、コントロール群と比して鉄欠乏性貧血群で最も薄く、次いで鉄欠乏群で薄かった。鉄欠乏性貧血群は他因性貧血群よりも薄かった。楕円率は、コントロール群と比して鉄欠乏性貧血群で高く、次いで鉄欠乏群で高かった。鉄欠乏性貧血群は他因性貧血群よりも高かった。単変量解析では、フェリチン低値であるほど楕円率は高く、厚さは薄かった。また、楕円率が高く、薄いほど $V^*_{\epsilon=0.5}$ は高い傾向にあった。	
〔総 括〕 毛細血管モデルを使用した赤血球変形能の測定法を新規開発し、 $V^*_{\epsilon=0.5}$ が変形能の定量評価指標となることを示した。また、鉄欠乏症が重症であるほど赤血球は変形しやすい($V^*_{\epsilon=0.5}$ が高い)ことを示した。鉄欠乏症では赤血球が楕円化・菲薄化し、これらの形態的特徴が赤血球変形能に寄与することが明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)					梶谷 憲司	
論文審査担当者	(職)		氏		名	
	主査	大阪大学教授	坂田 泰史		署 名	
	副査	大阪大学教授	保山 直毅		署 名	
	副査	大阪大学教授	武田 理弘		署 名	
論文審査の結果の要旨						
本論文は、マイクロ流路技術を用いて独自の毛細血管モデルを構築し、赤血球変形能を定量的に評価した研究である。申請者は、本測定系の臨床応用の可能性を検証するため、鉄欠乏性貧血患者を含む被検者120名を対象に変形能測定を実施した。血清フェリチン値とヘモグロビン値に基づいて群分けを行い、群間比較を行った結果、鉄欠乏症の重症化に伴い赤血球変形能が段階的に上昇することを明らかにした。さらに、鉄欠乏症における赤血球形態の変化が変形能と関連することも示した。考察では、赤血球変形能の変化が赤血球寿命や微小循環に影響を及ぼす可能性について言及しており、貧血の病態理解や循環生理を深化させる意義深い成果である。以上の研究は独創性と完成度が高く、博士（医学）の学位授与に十分値する。						