



Title	Hydrogen-generating Si-based agent protects against skin flap ischemia-reperfusion injury in rats
Author(s)	大谷, 直矢
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93043
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、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	大谷 直矢
論文題名 Title	Hydrogen-generating Si-based agent protects against skin flap ischemia-reperfusion injury in rats (水素発生能を持つシリコン製剤は、ラットの皮弁の虚血再灌流障害を抑制する)

論文内容の要旨

〔目 的 (Purpose)〕

遊離皮弁や臓器移植等の血行再建を伴う組織の移植術においては、虚血再灌流による組織障害が問題となることがあり、この虚血再灌流障害を適切に制御することは、組織の移植術を安全に遂行するための重要な要素である。虚血再灌流障害は、虚血状態が続いた組織に血流が再開する過程で発生する活性酸素種による酸化ストレスの亢進がその一因とされている。

水素は、酸化力の最も強い活性酸素種であるヒドロキシラジカルと選択的に反応することで、組織の酸化ストレスを軽減することが知られており、様々な組織の虚血再灌流障害の抑制効果がこれまでに多数報告されている。しかし、従来の水素水や水素ガスを用いた投与方法では、十分量の水素を継続的に体内へ投与することが困難であったことが、水素を臨床応用する上での課題であった。

近年開発されたシリコン製剤は、生体内で大量の水素を持続的に発生させるという、これまでの医薬品とは全く異なる性質を持った製剤である。本製剤は、内服することで体内で腸液と反応し、1gあたり飽和水素水22L以上に含まれる量に相当する水素を継続的に発生させる事ができる。そこで本研究では、シリコン製剤の内服による皮弁の虚血再灌流障害の抑制効果をラット腹部皮弁モデルを用いて検証した。

〔方法 (Methods)〕

ラット腹部において、片側の浅下腹壁動静脈を茎とした腹部皮弁を挙上した。ラットをSham群（血管茎の遮断なし）、I/R群（血管茎の3時間の遮断）、I/R+Si群（術前後のシリコン製剤含有飼料の摂食+血管茎の3時間の遮断）の3群に分割し、術後72時間後時点での皮弁生存率・皮弁血流・組織中の酸化ストレス・アポトーシス・炎症所見の程度を、それぞれレーザースペックル血流計・組織内MDA測定・TUNEL染色・HE染色・リアルタイムPCR・ウェスタンブロット等を用いて評価した。

〔成績 (Results)〕

術後のラット腹部皮弁の生存率は、I/R群ではSham群に比べ著しく低下したが、I/R+Si群ではI/R群と比較して有意な改善を認めた。また、I/R群ではsham群と比較して、強い組織学的な炎症所見、アポトーシス細胞の増加、酸化ストレスマーカーの上昇、および炎症性サイトカインのmRNA・タンパク発現量の上昇を認めたが、I/R+Si群ではこれらの変化が有意に抑制された。

〔総 括 (Conclusion)〕

本研究の結果、シリコン製剤の内服投与により、皮膚軟部組織における虚血再灌流障害が抑制できることが示唆された。シリコン製剤を用いることで、従来の水素の投与方法では困難であった高用量かつ持続的な水素投与が容易に行えることから、水素の臨床応用範囲が飛躍的に拡大する可能性がある。今後、皮弁生存率の向上に留まらず、様々な酸化ストレスの関連する病態に対して有効性が期待できる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大谷 直矢		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 久保 侑貴
	副 査	大阪大学教授 島田 昌一
	副 査	大阪大学教授 島津 研三

論文審査の結果の要旨

遊離皮弁等の組織の移植術においては、虚血再灌流に伴う酸化ストレスの亢進・組織障害が問題となることがある。水素の虚血再灌流障害の抑制効果はこれまでに多数報告されているが、従来の水素の体内への投与方法では、十分量の水素を継続的に体内へ取り込むことが困難であることが実用上の課題であった。

本論文では、内服することで大量の水素を継続的に体内へ取り込むことが可能となるシリコン製剤が、皮弁の虚血再灌流障害に対して有用であることを証明した。この結果は、皮膚・軟部組織における酸化ストレスが関与する病態に対してシリコン製剤が有用であることを示唆している。

形成外科分野においては、圧迫損傷や放射線潰瘍等の難治性創傷等にも酸化ストレスが関与することが報告されており、これらの病態にもシリコン製剤が有効である可能性がある。急性から慢性疾患に至る様々な病態に対する新しい治療法を示唆した本論文は、水素を用いた治療の実用化を目指した基礎的根拠の確立に寄与するものであり、学位に値するものと認める。