

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第612号	氏名	大地嘉史
審査委員会委員	主査氏名	欠井博文 (欠)	
	副査氏名	重光 修 (重)	
	副査氏名	松本重清 (松)	
論文題目 High Efficiency Removal of Cytokines and HMGB-1 by Continuous Hemofiltration With a Dual Layered Polyethersulfone Membrane: An Ex Vivo Study (二層構造ポリエーテルスルホン膜での持続血液濾過によるサイトカイン及びHMGB-1の高効率除去に関する ex-vivo 研究)			
論文掲載雑誌名 Therapeutic Apheresis and Dialysis			
論文要旨 敗血症や多発外傷などの全身性に炎症反応を生じる病態では、サイトカインや high mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1)が病態の形成に重要な役割を担っている。このような病態の改善を目的としたサイトカインやHMGB-1の除去法の一つが持続血液濾過である。本研究では、2層構造を持つ polyethersulfone (PES)膜を用いた血液浄化器に着目し、人血を用いた ex vivo 研究にてサイトカイン、HMGB-1、およびアルブミン除去能を検証し、従来の血液浄化器との比較検討を行った。 [研究対象及び方法] 人血 400ml (n=8) に、lipopolysaccharide 30mg を添加し、39°C で 12 時間保存してサイトカインおよび HMGB-1 を惹起させた。これを用い、膜面積 1.1 m ² 及び 2.1 m ² の PES 膜血液浄化器を組み込んだ血液濾過回路にて、循環流量 150ml/min、濾過流量 2 L/h でそれぞれ循環させた。血液浄化器の前後の血液と濾液を 1h, 4h, 8h, 12h, 24h の 5 点で採取し、サイトカイン(IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α), HMGB-1, アルブミン濃度を測定して、ふるい係数とクリアランスを算出した。 [結果] TNF- α 以外のサイトカインは 0.8 以上のふるい係数を示し、アルブミンのふるい係数は 0.04 未満であった。膜面積 2.1 m ² の血液浄化器では、同 1.1 m ² の浄化器に対し HMGB-1 と TNF- α のクリアランスが有意に高値であり、IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α で時間経過に伴うふるい係数の低下は緩徐であった。 [考察] PES を用いた血液浄化器は、従来報告されてきた大膜孔径の血液浄化器と比較して、サイトカインのふるい係数は高値でありながら、アルブミンのふるい係数は低値に抑えられていた。濾過流量を抑えた状態でサイトカインのクリアランスを維持し、かつアルブミンの喪失を抑えることが可能と考えられ、臨床での有用性が期待される。 [結語] 二層構造 PES 膜を用いた持続血液濾過では、アルブミンの喪失を抑えつつサイトカイン及び HMGB-1 を高効率に除去できることが明らかとなった。 本論文は PES 膜を用いた血液ろ過器の特性を解析し、従来品との比較検討を行い、血液浄化療法を用いた全身炎症性重症病態の治療法に貢献できる研究であると考えられ、審査員の合議により、学位論文に値すると判定した。			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 (課)・論	第612号	氏名	大地 嘉史
審査委員会委員	主査氏名	穴井博文 (印)	
	副査氏名	重光 修 (印)	
	副査氏名	松本重清 (印)	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査員から、研究の目的、方法、結果、考案について次の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ポリエーテルスルホン (PEF) は研究者または教室で考案、開発された、開発に協力したものなのか。 2. PEF の 2 層構造は、貼り合わせたものなのか、製造過程で部分的に変化しているのか。 3. High Cut off hemofilter の定義は何か。 4. lipopolysaccharide (LPS) を血液に添加することによりサイトカイン誘導を図るわけですが、LPS の効果はどの程度持続するのか、血液濾過回路で灌流中もサイトカインは産生されているのか。 5. 体温設定を 39 °C とした理由はなぜか。臨床では CRRT を開始すると体温は低下し、36 °C 程度を維持する。本研究で 36 °C で維持した場合、抗炎症効果に影響が出る可能性はあるか。 6. 回路循環中に抗凝固薬は使用したか。最初のヘパリンのみか。また抗凝固薬を投与しないで血液が異物である膜を通ることによる弊害は考慮されたか。 7. LPS の投与量、インキュベーション時間などは炎症惹起法として確立された一般的方法なのか。 8. サイトカインによっては、放出されるまでの反応時間が異なるはずであるが、12 時間のインキュベーションで様々なケミカルメディエーターのリリースは終結できていると考えてよいのか。 8. 図 1 の血液濾過回路の構造について説明せよ。 9. Table 1 では反応の幅がかなり広い。LPS に反応しやすい血液や反応しにくい血液があるのか。今回の研究で、その影響はあると考えられるか。 10. Table 1 のサンプルはどこからとったものか。 11. クリアランスに関しては 5 ポイントの平均値を比較、ふるい係数に関しては時間毎の比較としているが、どうしてか。 12. 今回の PES 膜は、アルブミンの喪失を抑えつつ、他の透析膜に比し HMGB-1 の除去効果が高いという特徴があると思われるが、これまでの臨床使用においてそれに関する何か臨床的效果が見られたか。 13. リサーキュレーションしているのにサイトカイン、HMGB-1 が減少しているのは、どのような機序によるものか。論文中に吸着はないと記載があるが、吸着されているのか。 14. 時間の経過とともにヘマトクリットとアルブミンが上昇しているのは水分が喪失しているのか。 15. 篩係数はろ過流量に影響されないのか、クリアランスはろ過流量に比例するのか。 16. サイトカイン抗体などによる個々のサイトカイン除去に関する過去の論文ではいずれも効果がなかったが、peak concentration hypothesis の考えではサイトカイン等炎症反応に伴う生成物を全体的に低下させることで病態の改善が得られるとされているが、どの程度のレベルまでサイトカイン濃度低下を図るべきと考えているのか。 17. 臨床での PES 使用において、抗炎症効果や予後改善効果は認められるのか。また、その効果の機序として、本研究の結果がどの程度影響していると考えているか。 18. IL-10 や IL-4 などの抗炎症性サイトカインも同時に抜けてしまうことに対するデメリットはどのように考えるか。 19. 現状では、敗血症に対する炎症性サイトカインの除去や CHDF の有用性は臨床研究では否定されているが、今後、これらの有効性を示すための基礎研究、臨床研究について、何かアイデアや展望はあるか。 <p>これらの質問に対し、学位申請者から概ね明解な解答、解説が行われ、審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者であると認定した。</p>			

(注) 不要の文字は 2 本線で抹消すること。