

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 全身管理医歯学講座 香川 恵太 に
対する最終試験は、主査 高橋 俊介 教授、副査 青木 一孝 教授、
副査 有坂 博史 教授 により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を
もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 高 橋 俊 介 教 授

副 査 青 木 一 孝 教 授

副 査 有 坂 博 史 教 授

論文審査要旨

in vivo 心筋虚血ウサギモデルにおいてアトルバスタチンが
セボフルラン・ポストコンディショニングに及ぼす影響

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

全身管理医歯学講座 香川 恵太

(指導: 讃岐 拓郎 教授)

主査 高橋 俊介 教授

副査 青木 一孝 教授

副査 有坂 博史 教授

論文審査要旨

学位論文である「*in vivo* 心筋虚血ウサギモデルにおいてアトルバスタチンがセボフルラン・ポストコンディショニングに及ぼす影響」は、*in vivo* ウサギ心筋虚血モデルを用い、セボフルラン・ポストコンディショニングとアトルバスタチン前投与の併用で心筋保護作用が増強するかを、循環動態及び心筋梗塞域を指標として検討した論文である。

虚血心筋への急激な血流の再開(再灌流)により生じる心筋の組織障害は虚血再灌流障害として知られている。セボフルラン・ポストコンディショニング (POST) とは、再灌流開始時のセボフルラン投与による心筋再灌流障害の軽減を指す。さらに、アトルバスタチン (ATV) 等のスタチン系薬剤の前投与もセボフルラン同様に心筋保護作用を示すことが報告されている。しかし、これら2つの方法を併用した心筋保護効果はいまだ解明されておらず、本論文において実証しようとする研究目的は高く評価できる。臨床において虚血再灌流障害は心臓のみならず他の臓器の移植、心臓や脳等の梗塞に対する手術や薬物療法時などに発生する病態で、虚血の範囲、時間により遠隔の臓器にまで波及し重篤な障害をもたらすことが示唆されている。このことから、心筋のみならず他の臓器組織の虚血と再灌流障害に関する基礎研究が進展することは、今後の歯科臨床に貢献することが明らかであり、意義ある研究目的である。

本研究は、動物実験倫理委員会への申請承認後、申請方法に則り *in vivo* 心筋虚血ウサギモデルを用い、POSTとATV前投与の併用による心筋保護作用の増強を循環動態及び心筋梗塞域を指標に解析している。虚血は左冠状動脈前下行枝 (LAD) の結紮により行い、全てのウサギに30分間の虚血後に180分間の再灌流を行っている。また、ウサギ21羽を(1)ケタミン、キシラジン混合液の基礎麻酔のみ行ったK/X群、(2)再灌流開始直後に1.5%セボフルランを5分間曝露したPOST群、(3)POSTに加えATVを実験開始前3日間に5mg/kg/日を投与したATV+POST群の3群に分け研究に用いている。さらに梗塞域、虚血域、非虚血域の境界をスキャナーにて取り込みコンピューター処理により面積を計測、左心室における虚血域の割合(R/L)と虚血域における梗塞域の割合(I/R)を算出している。これらの方法は過去の文献や確立された既存の方法に基づいており妥当なものである。以上、研究目的に対する研究方法の組み立ては論理的であり、適切な解析手法により実験が行われている。

以上の解析の結果、R/Lは3群間に有意差は認められず、I/RはPOST群、ATV+POST群はK/X群と比較して有意に減少し、さらにATV+POST群はPOST群と比較して有意な減少を示した。これは、POST単独よりATV前投与との併用により梗塞域縮小効果が増強したことを示している。また循環動態では、再灌流中のRate Pressure Product (RPP)がK/X群と比較してATV+POST群で有意に増加した。RPPは心筋酸素需要量の指標の1つであることから、梗塞域縮小効果と心筋酸素消費量の減少との直接的な関連性は低いことが示唆される。以上の結果は、適切な方法、統計により導き出された明快な結果であると考えられる。

本研究より、セボフルラン・ポストコンディショニングとアトルバスタチン前投与を併用することで心筋保護作用が増強され、虚血再灌流障害がさらに軽減した可能性が示唆された。虚血と再灌流による組織障害は医科、歯科問わず臨床上しばしば経験する病態であり、本研究結果により臨床応用の可能性を新たに見出した点は高く評価できる。

本審査委員会は、全ての教育課程を修了し、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られたことを確認した。さらに本研究結果における新しい知見は、今後の医科歯科医療への貢献が期待できるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者の博士論文が博士(歯学)の学位に十分に値するものと認めた。