

論文内容の要旨

氏 名	鶴田 啓亮
題 名 Hemoglobin Vesicles Improve Neurological Outcomes After Cardiac Arrest in Rats （和 訳） ラット心停止モデルにおける人工赤血球(Hemoglobin Vesicles)投与による神経学的予後改善 心停止は、低酸素状態を引き起こし、脳や他の重要臓器に致命的な影響を与え、蘇生率も低く、また神経学的予後は極めて悪い。現在、心停止に対する有効な治療方法は心肺蘇生法（CPR）に限られているが、近年では人工心肺（ECMO）や低体温療法の有効性が一部で示されている。しかし、これらの治療法も大規模な臨床試験でのエビデンスは不十分であり、心停止後の予後改善に向けた確立された治療法は未だに存在しない。今回、酸素運搬能を持つ人工赤血球である Hemoglobin Vesicles (HbVs) が心停止後の脳へ酸素を供給し、神経学的予後の改善できるかどうかを検討した。 本研究では、ラットを用いた窒息モデルを用い、心停止を誘発してから HbVs を投与した群（HbVs 群）と生理食塩水を投与した control 群で、蘇生後の神経学的予後を比較した。具体的には、筋弛緩薬を投与してから約 3～4 分後に収縮期血圧が 25mmHg 以下となった段階で心停止とみなし、呼吸停止してから 8 分後に胸骨圧迫を開始した。また同時に、HbVs 群には HbVs (5 ml/kg)、control 群には同量の生理食塩水を投与し、さらにアドレナリンと重炭酸を追加投与した。その 1 分後から人工呼吸を再開し、各群での蘇生率と神経学的予後について評価を行った。神経学的評価は、Y 迷路を用いた自発行動量と空間作業記憶の測定、さらに病理学的評価として海馬を中心とした脳組織の染色を行い、解析した。 本研究の結果として、HbVs 群は control 群に比べて自発行動量および空間作業記憶において有意に優れていた。具体的には、HbVs 群の運動量の中央値は 10 (IQR: 10- 10.5)、control 群は 8 (IQR: 7.5- 8) であり、空間記憶率も HbVs 群で 60% (IQR: 58%- 65)、control 群で 43% (IQR: 35%- 46) といずれも統計的に有意差が認められた ($P<0.001$)。病理学的評価においても、Iba-1 染色では HbVs 群において海馬 CA-1 領域のミクログリアの活性化が抑制され、NeuN 染色では HbVs 群で同部位においてより多くの正常な神経細胞が観察され、神経保護効果が確認された。また、GFAP 染色では control 群に比べて HbVs 群において大脳皮質と CA-1 領域で染色領域が少なく、神経細胞の損傷やアストロサイトの増加が抑制されていることが示唆された。 これらの結果から、HbVs は心停止後の蘇生過程で虚血状態の脳へ酸素を供給でき、神経学的予後の改善する可能性がある。HbVs の P50 値は 15 Torr であり、虚血状態での酸素供給がさらに効率的に行われた可能性がある。また、HbVs は赤血球よりも小さく (250 nm) 心停止後の血流再開を妨げる血栓形成のある状況においても通過しやすい可能性がある。 今回の研究により、HbVs の神経保護効果が示唆され、緊急医療における新たな治療手段としての可能性が示された。これにより、HbVs の臨床応用に向けたさらなる動物実験および臨床試験が期待される。	