

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

高田 女里

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題目 Inflammatory Responses to Neutral Fat and Fatty Acids in Multiple Organs in a Rat Model of Fat Embolism Syndrome (脂肪塞栓症候群モデルラットの全身諸臓器における中性脂肪と脂肪酸に対する炎症反応)

掲載誌 Forensic Science International 2015; 254:126-132

主査 仁木 久照

副査 中村 治彦

副査 舘田 武志

[論文の要旨・価値] 骨折等で静脈中に流入した脂肪が諸臓器の毛細血管で塞栓を来す脂肪塞栓症の中で、受傷後 24～72 時間で呼吸器症状、精神神経症状、皮膚点状出血の三徴候を呈し時に致命的となる脂肪塞栓症候群 (FES) には特異的な検査所見がなく診断は困難で、発症メカニズムには不明な点が多い。本研究では FES の病態解明の目的で、中性脂肪 (NF) と 4 つの脂肪酸 (FA) を投与した FES モデルラットを作成し、肺、心、肝、腎、脳および血液の炎症反応を経時的に組織学的、生化学的検査で検討した。組織学的に、FA 群ではいずれの臓器にも塞栓子は認めなかったが、NF 群では肝以外の諸臓器に塞栓子を認めた。特に肺の塞栓子は多量で、肺水腫を示唆する肺/体重比も他の群と比べ高値を示し (投与 8 時間)、投与 12 時間をピークに肺塞栓像が漸減していたことから、FES の初期病態は肺での NF 塞栓であることが示唆された。炎症性サイトカイン (IC) mRNA 定量分析で高値を示した NF 群と FA の一つであるオレイン酸 (OA) 群の諸臓器でのサイトカインの変動で、肺において、OA 群では全サイトカインが一過性に高値を示したのに対し、NF 群では投与 6 時間で IL-6 が一過性に、投与 9 時間以降 IL-1 β と TNF- α が継時的に高値を示した。従って、NF 群、OA 群では、主に肺が傷害され IC が上昇することが明らかになった。また、OA 投与 15 時間以降にみられた全臓器と血漿の IL-6 の急激な上昇は、FES 患者の血清中 IL-6 が受傷後 12 時間で著増するという臨床研究の結果を支持する所見であり、IL-6 が FES 発症に関連する可能性を示した。本論文は、FES の初期病態は肺での NF 塞栓であること、FN、OA 投与により主に肺が傷害され IC が上昇すること、IL-6 の遅発性の上昇が FES 発症に関連する可能性を示した研究で、FES の病態解明に関して価値ある研究として学位に値すると判断した。

[審査概要] 審査は、主査、副査および 7 名の陪席のもとに行われた。PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査の中では 1. 実験での FES 臨床像、2. 皮下脂肪の処置と対照群について、3. 48 時間以降の変化、4. IC 産生細胞との関連、5. 塞栓子の部位と経時的变化、6. FES の早期診断と治療の可能性、7. 法医学実務への貢献、など多岐にわたる質問が出され、申請者は的確に回答した。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語 (英語) 試験等の評価] 本研究に関わる幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。パワーポイントを用い大変わかりやすく構成された発表であった。質疑応答も専門領域のみならず周辺領域についても応答し十分な発表能力があると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語読解力は英語文献の一部を指定し、その場での和訳により十分な語学力を有すると判断した。