

論 文 審 査 の 要 旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	三浦 亜里彩
主論文の題目 および 掲載誌・審査委員	題 目 Peripheral Nerve Conduction Abnormalities Precede Morphological Alterations in an Experimental Rat Model of Sepsis. (敗血症ラットモデルにおける形態学的変化に先行した末梢神経伝導異常)
	掲載誌 Journal of Anesthesia 2016;30:961-969
	主査 長谷川 泰弘 副査 平 泰彦 副査 佐藤 知雄
[論文の要旨・価値] Critical illness polyneuropathy (CIP) は、敗血症や多臓器不全患者の約 80%に合併するとされ、呼吸筋麻痺による人工呼吸器離脱困難や四肢筋力低下を来す原因不明の疾患である。申請者らは、lipopolysaccharide (LPS) 2 日間持続静注 (3mg/kg/日) により敗血症モデルラットを作成し (LPS 投与群、以下 L 群)、その末梢神経血流、電気生理学的変化、形態学的変化を、生理的食塩水のみ持続静注する Control 群 (C 群) と比較した。実験 1 (n=21) では、ラットの坐骨神経における神経伝導検査を行い、潜時、振幅、神経伝導速度を計測するとともに、対側坐骨神経の神経血流速度をレーザー血流計で測定した。また実験後に坐骨神経を摘出し、光顕像、電顕像で組織学的検査を行った。実験 2 (n=20) では、ラットの坐骨神経上に最大上刺激の 2 倍、5 倍の刺激強度を与え、振幅の変化を測定した。実験 3 (n=20) では、坐骨神経の基電流、時値、絶対不応期を測定した。その結果、L 群のラットでは、体重、血小板数、重炭酸イオンの有意な低下を示し、血清中 IL-6 は有意に高値となった ($p=0.002$)。LPS の 48 時間投与により、局所神経血流は有意に低下し、神経伝導検査では、潜時および神経伝導速度に有意な変化を認めず振幅のみが有意に低下した ($p<0.01$)。しかし組織学的には、明らかな脱髄や軸索変性は見られず、神経内鞘および血管周囲への炎症細胞浸潤も見られなかった。またこの様に低下した L 群の振幅は、最大上刺激の 2 倍、5 倍の刺激により回復した。活動電位の閾値を意味する基電流が L 群で有意に上昇 ($p<0.001$) している一方で、時値も有意に低下し ($p<0.001$)、絶対不応期は不変であったことから、敗血症における比較的早期の振幅の低下は絶対不応期の変化によるものではなく、活動電位の閾値の異常上昇が原因となり、活動電位の発生する神経束が減少したことにより生じたものと考えられた。 敗血症モデルラットの末梢神経に見られた電気生理学的特徴は、CIP 患者の末梢神経電気生理学検査の所見と一致するものであった。既報から、末梢神経の Wallerian 変性が生じるには、3-5 日間の末梢神経虚血の持続を要すると思われ、今回末梢神経に組織学的変化が見られなかったことと矛盾はない。すなわち CIP では、まず末梢神経における活動電位の低下により筋収縮の低下が生じ、神経虚血が更に持続することによって軸索変性が生じて運動機能の極度の低下を呈するものと推察され、申請者は、早期からの局所灌流障害、微小循環障害改善策が治療の鍵となる可能性を指摘している。本研究は、敗血症早期に生ずる CIP の病態を明らかにした初めての報告であり、CIP の病態解明並びに将来の治療法開発につながる臨床的価値の高い研究である。	
[審査概要] 審査は主査と副査に 2 名の陪席者を加えて開催した。PC を用いた約 20 分の発表は、理解しやすいよう工夫された内容であった。発表後、敗血症患者に使用されるカテコラミンとの関係、IL-6 以外のサイトカイン、ICAM などの関与の有無、実際にこのモデルで 3-4 日後に CIP と同様の病理所見が得られるのか、Na⁺ チャネル病である critical illness myopathy との関連など、本研究および関連領域に関する質疑応答が行われたが、申請者は窮することなく的確に回答することができた。また本研究の限界や将来の展望についても述べ、それらは的確かつ科学性のある妥当なものであった。	
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] 本研究および関連領域に関しての専門的知識は豊富で、独立した研究者としての研究遂行能力を有すると判断された。審査には真摯な態度で臨み、誠実で礼儀正しく、また将来の研究、治療法開発についても抱負を述べるなど、学位授与に値する将来性のある人物と考えられた。英語審査は文献の一部をその場で訳させ、十分な英語読解力があることを確認した。以上から申請者の三浦亜里彩氏は学位授与に値すると考えられた。	