

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 島田 慎吾

審査担当者 主査 教授 坂本 直哉  
副査 教授 武富 紹信  
副査 教授 志田 壽利  
副査 准教授 松本 美佐子

### 学位論文題名

硫化水素は生存シグナルの増強と Nrf2 の核内移行を介して肝温虚血再灌流障害を軽減する

( Hydrogen Sulfide Ameliorates Hepatic Warm Ischemia and Reperfusion Injury via Augmentation of Survival Signals and Nuclear Translocation of Nrf2 )

学位申請者 島田慎吾は、マウス肝部分温虚血モデルを用いて H<sub>2</sub>S が PI3K/Akt/p70S6k カスケードを増強させ、Nrf2 の核内移行を促進することで抗酸化、抗炎症、抗アポトーシス効果を示し、肝虚血再灌流障害を軽減するのみならず、肝再生にも有益な効果を与える可能性があることを示した。審査にあたり、副査の松本准教授から、本研究の新規性、Nrf2 核内移行への影響、臨床応用について質問があり、申請者は H<sub>2</sub>S が再生に影響を与える可能性、肝臓において PI3K/Akt/p70S6k カスケードを増強させ、Nrf2 の核内移行を促進すること、臨床応用のために大動物モデルを用いた実験や簡便な血中濃度のモニタリング法の開発が必須であることを回答した。副査の志田教授からは、H<sub>2</sub>S の本来の化学反応、他の抗酸化剤との比較、STAT3 と肝再生の関係について質問があり、申請者は H<sub>2</sub>S が強力な還元剤であること、ビタミン C や E、水素ガス分子の抗酸化作用、Jak/STAT3 を介したサイクリン D1 の活性化と肝再生について回答した。副査の武富教授から、予備実験での死因、H<sub>2</sub>S の細胞種ごとの評価について質問があり、申請者は死因が全例、痙攣→呼吸停止であったこと、H<sub>2</sub>S は肝細胞自体に効果を与えているとは考えているがクッパー細胞や類洞内皮細胞への影響については *in vitro* の実験が必要であると回答した。主査の坂本教授から、当科の研究である重水含有保存液との関連、本実験系の問題点や限界、臨床応用の際の想定投与方法、NaHS 投与後の半減期に関する質問があり、申請者は冷虚血再灌流障害への効果も想定していること、*in vitro* や knock out マウスを用いた解析をする余地があったこと、保存液と併用した臓器特異的投与方法、H<sub>2</sub>S ガス吸入による半減期は肝での半減期は有酸素下で 2.0 分、無酸素下では 5.4 分との報告があることを回答した。

この研究の詳細は *Surgery Today* に掲載され、今後の臨床応用の可能性も期待される。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。