

論 文 内 容 の 要 旨

Protective Effect of Hydrogen Gas Inhalation on Muscular Damage using Mouse Hind Limb  
Ischemia Reperfusion Injury Model

マウス後肢虚血再灌流障害モデルにおける筋損傷に対する水素ガス吸入の保護効果

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野

研究生 渡邊真泉

Plastic and Reconstructive Surgery 2017年12月号掲載予定

## 諸言

遊離皮弁移植術やターニケットを用いた四肢の手術において、虚血再灌流障害は組織壊死などの重篤な合併症を起こす事が知られている。再灌流時には、活性酸素が急速に産生され、その過剰な蓄積は組織損傷を引き起こす。これまでの研究で、水素は効果的に細胞を保護することが明らかにされてきた。本研究では、マウス後肢骨格筋の虚血再灌流障害、さらに虚血再灌流障害後の機能回復における水素の有用性を検討した。

## 方法

7-8週齢の雄 C57BL/6J マウスの左後肢を駆血し、虚血再灌流群、2%水素ガス事前投与虚血再灌流群、2%水素投与虚血再灌流群、2%水素ガス事前追加投与虚血再灌流群、2%水素ガス追加投与虚血再灌流群、Sham 群の6群に分けた。虚血は2時間、再灌流は4時間とし、事前投与は虚血時から、追加投与は再灌流後24時間、持続的に2%水素ガス投与を行った。

## 結果

水素水の腹腔内投与では投与後5分で最高濃度  $0.69 \mu\text{M}$  に達し、その後徐々に低下し30分後にはほぼ元の濃度となった。一方、水素ガスの持続吸入では、5分後には濃度の上昇を認め、60分後でも  $1.68 \mu\text{M}$  と有意に高濃度を維持した。また、腓腹筋とヒラメ筋を虚血再灌流直後に採取し、1%2,3,5-triphenyltetrazolium chloride で染色し、梗塞巣の範囲を評価した。水素事前投与群では、梗塞部位の割合が有意に低いことが示された。さらに、HE染色では、

虚血再灌流群では、筋線維の萎縮や断裂、膨化が著名であり、組織構造の破綻が広範囲に認められた。水素事前投与群では、筋線維の損傷は軽度であり、損傷範囲の割合は有意に減少した。また間質の好中球数も、水素事前投与群では著明に減少した。

虚血再灌流後の機能回復を評価するために、7日後に歩行テストを行った。虚血再灌流群のマウスは、足背を引きずった状態で歩行した。一方、水素事前投与群のマウスは、より正常に近い歩行が可能であった。足背を引きずる距離は、水素投与群で著明に短縮した。

## 考察

本研究では、マウス後肢骨格筋の虚血再灌流障害および虚血再灌流障害後の機能回復における水素の有用性を検討した。その結果、水素ガス投与により、虚血再灌流による筋損傷と炎症は軽減され、障害後の回復は促進されることが示された。

筋損傷は再灌流開始直後から活性酸素の急激な産生に伴い起こるとされ、再灌流時には有効濃度以上を維持していることが必要であると考えられる。また、本研究では、虚血再灌流障害後の機能回復について、水素ガス投与による有効性が確認された。この結果より、水素は炎症を抑え、組織の損傷を軽減することで、損傷からの回復を促進する可能性が示唆された。本研究の結果より、マウスの後肢虚血再灌流障害への水素の有効性が示されたことより、今後臨床応用へ向けてのさらなる研究が大いに期待される。

## 結語

水素ガス吸入により、筋組織損傷は著明に軽減され、機能回復が促進されることが示された。