

Title	Intraportal perfusion of prostaglandin E1 attenuates hepatic postischaemic microcirculatory impairments in rats.
Sub Title	Prostaglandin E1門脈内投入によるラット肝虚血再灌流後の微小循環障害の改善
Author	岩田, 憲治
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.10-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0010

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Intraportal perfusion of prostaglandin E₁ attenuates hepatic postischaemic microcirculatory impairments in rats.

(ProstaglandinE₁門脈内投与によるラット肝虚血再灌流後の微小循環障害の改善)

岩田 憲治

内容の要旨

論文審査の要旨

(緒言) 肝移植の術後早期における肝機能不全(primary graft nonfunction (PGN)) 発生の最大の要因は虚血再灌流障害であるとされる。この虚血再灌流障害のメカニズムとして、再灌流時の微小循環系における白血球・血管内皮の相互作用が重要な役割を演じているといわれているが、まだ不明な点も多い。一方、肝移植の臨床においては、prostaglandinE₁ (以下PGE₁) が使用されているが、PGE₁の肝細胞保護作用の機序に関しては十分明らかになってはいない。今回、門脈バイパス併設ラット全肝虚血再灌流における微小循環障害に対するPGE₁の門脈内投与効果を、白血球・血管内皮の相互作用—特に白血球、接着分子(ICAM-1) に関して検討を加えた。

(方法) Wistar系雄性ラットを用いて脾臓を左側腹部皮下に固定し脾臓皮下固着モデルを作成し、4週間後門脈バイパスが完成した後、60分全肝虚血再灌流実験を行った。遮断中に門脈より灌流を行い、その操作により単クランプ群、乳酸化リングル灌流群、PGE₁灌流群(0.1μg/kg/minで持続的に投与)の3群に分け、遮断解除後生体顕微鏡下にラットの肝微小循環を観察した。蛍光色素のcarboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE) およびpropidium iodide (PI) を用いて白血球および障害細胞を染色し、肝類洞壁および終末肝細静脈への白血球膠着数、白血球速度、灌流類洞率、障害細胞数を3群間で比較検討した。また、再灌流後に肝を摘出し、抗ラットICAM-1抗体(1A29)を用いて肝免疫組織化学染色を行い、光学顕微鏡にて肝類洞壁上のICAM-1の発現を観察し、3群間で比較検討した。

(結果) PGE₁投与群では再灌流後の肝類洞壁および終末肝細静脈への白血球膠着が減少し、白血球速度および灌流類洞率が改善し、PI陽性細胞が減少した。また再灌流60分後においてICAM-1が肝類洞壁に発現していたが、PGE₁投与群では発現が抑制された。

(考察) 肝虚血再灌流障害の機序にはサイトカインの産生とそれに続く微小循環障害が重要な役割をしているとされ、Kupffer細胞からのサイトカインの産生をPGE₁が抑制するという報告、再灌流後の好中球の活性酸素産生がIL-1によりup-regulateされているという報告、サイトカインがICAM-1 mRNAをup-regulateするという報告がある。今回の結果から肝類洞壁、終末肝細静脈での白血球膠着はPGE₁により直接的に、またはICAM-1の発現を抑制することにより間接的に減少し、再灌流後の微小循環障害が軽減されると考えられた。

(結論) 肝虚血再灌流にともなう微小循環障害および肝細胞障害は、PGE₁投与により軽減したが、その機序として、活性酸素、接着分子の発現を介した、白血球・血管内皮相互反応の制御が示唆された。

本研究はラット60分全肝虚血モデルにおいて、遮断中に門脈からプロスタグランジンE₁ (PGE₁) を0.1μg/kg/hrで持続的に投与し、肝虚血再灌流後の微小循環障害に対するPGE₁の効果、生体顕微鏡による白血球ならびに障害細胞の観察および肝免疫組織化学染色によるICAM-1の発現の観察により検討を加えたものである。

今回の研究では、遮断中のPGE₁の門脈内投与により、肝虚血再灌流後、肝類洞壁および終末細静脈への白血球膠着が減少し、白血球速度および灌流類洞率が改善し、PI陽性細胞数が減少した。また、再灌流後の血管内皮の接着分子ICAM-1の発現が抑制された。このことから、肝虚血再灌流後の微小循環障害は、遮断中のPGE₁の門脈内投与により軽減し、その機序として白血球、ICAM-1の発現を介した白血球・血管内皮相互反応の制御が示唆された。

審査では、まず、肝虚血再灌流後の腸管うっ血を防ぐために、門脈バイパス作成の工夫を行い、モデルとして脾臓皮下固着ラットを用いた点が良いとされた。その上で、肝類洞壁および終末細静脈への白血球膠着に対するPGE₁の抑制機序に関して質問があった。これに対し、白血球側の接着分子であるLFA-1とICAM-1に対するPGE₁の効果を比較した文献によりPGE₁がICAM-1の発現のみを抑制したとしており、PGE₁は血管内皮側のICAM-1の発現を抑制することにより白血球の膠着を抑えたと考えられるとの説明があった。また、白血球に関して、その変形能、弾力性に対するPGE₁の効果のさらなる検討が望ましいとの指摘があった。PI陽性障害細胞に関しては、小葉内の分布zonationの問題が質問された。これに対し、zone 2-3ではその分布が明らかであったが、zone 1に関しては明らかでなく、その理由として、生体顕微鏡による肝表面からの観察は門脈域の観察が困難であり、HE染色標本による切断断面の所見との比較が必要ではないかとの説明があった。また、PI陽性障害細胞とは肝細胞なのか、あるいは他の細胞も含まれるのかを検討すべきとの指摘があった。さらに、白血球の膠着した部位と細胞障害部位が異なる点に関して質問され、類洞血流の途絶した領域にも障害細胞が存在するためとの説明があったが、サイトカインなどの直接的な細胞障害の可能性もあり、さらなる検討を要するとされた。図の記載に若干の不備を指摘された。肝免疫組織化学染色によるICAM-1の発現に関しては、PGE₁投与後、再灌流後のICAM-1のタンパク量の変化をWestern blot法などで経時的定量的に評価するのが望ましいとされた。また、ICAM-1の肝小葉内における発現部位の検討も必要ではとの指摘もうけた。以上本研究はいくつかの検討されるべき点はあるものの、PGE₁門脈内投与による肝虚血再灌流後の微小循環障害軽減の機序として白血球、ICAM-1の発現を介した白血球・血管内皮相互反応の制御を示した点で有意義な論文とされた。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹
内科学 石井 裕正 医化学 末松 誠
病理学 岡田 保典
学力確認担当者: 北島 政樹、石井 裕正
審査委員長: 石井 裕正

試問日: 平成15年7月26日