慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	EFFECTS OF INTIAL PASSAGE OF ENDOTOXIN THROUGH THE LIVER ON THE EXTENT OF ACUTE LUNG INJURY IN A RAT MODEL
Sub Title	ラット急性肺損傷モデルにおけるエンドトキシンの肝初期通過効果について
Author	島田, 尚登
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.16-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0016

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.

EFFECTS OF INITIAL PASSAGE OF ENDOTOXIN THROUGH THE LIVER ON THE EXTENT OF ACUTE LUNG INJURY IN A RAT MODEL

（ラット急性肺損傷モデルにおけるエンドトキシンの肝初期通過効果について）

島　田　　尚　登

内容の要旨

LPSにより様々な生体反応が惹起されることは知られている。急性肺損傷もその一つで、その程度は、投与量と共に投与経路（静脈内投与、腹腔内投与、気管内投与など）によっても異なることが報告されているが、その詳細な解明は未だ不十分である。今回我々は、同量のLPS（5 mg/kg）を同一時間内で異なった経路（下大静脈を経て肺循環系に達する経路と門脈から肝臓を経由して肺循環系に至る経路）で血管腔内に負荷した場合のLPSの血中及び臓器（肺と肝臓）分布と肺炎症反応の程度について検討した。SPFのWistar rat（8週令）の雄を使用し、麻酔下に右頸動脈にカテーテルを挿入後、サーフロー針を下大静脈又は門脈に留置した。実験群は以下の4群（各n＝6）、（1）Control-IVC群；生理食塩水を下大静脈より1時間で点滴静注した群、（2）Control-PV群；生理食塩水を門脈より1時間で点滴静注した群、（3）LPS-IVC群；LPSを下大静脈より1時間で点滴静注した群、（4）LPS-PV群；LPSを門脈より1時間で点滴静注した群とした。

^{51}Crでラベルした LPS（5 mg/kg）を下大静脈または門脈より1時間で点滴静注し、投与開始15分、30分、1時間、4時間後の血中、肺臓、肝臓における総投与ガンマ線量に対する各臓器のガンマ線量を計測し分布率を算出した。生理食塩水またはLPS投与開始前、開始後1時間目、4時間目の末梢血中好中球数、肺組織のMPO活性（吸光度分析法）、TNFα値（ELISA法）、TNFαのmRNA発現量（RT-PCR法）を測定した。生理食塩水またはLPS投与開始前，開始後4時間目の肺血管透過性、肺湿乾重量比を測定した。

LPSの投与量に対する血中および各臓器分布率では、血中、肺臓におけるLPS分布率は両群間で有意差を認めず、肝臓のLPS分布率ではLPS投与後15分、30分でLPS-PV群においてLPS-IVC群より有意に高値を示した。肺組織のMPO活性では、LPS投与開始後1時間目、4時間目でLPS-IVC群においてLPS-PV群より有意に増加した。肺組織のTNFα値では、LPS投与開始後1時間目、4時間目において、LPS-IVC群でLPS-PV群より有意に高値を示した。肺組織のTNFα mRNA発現量は、LPS投与開始後1時間目においてLPS-IVC群で、LPS-PV群より有意に高値を示した。肺血管透過性と肺湿乾重量比では、LPS投与開始後4時間目の肺血管透過性はLPS-IVC群において、LPS-PV群より有意に高値を示したが、肺湿乾重量比には有意差を認めなかった。

同量のLPSを静脈内投与した場合、投与経路の違いにより肺組織で惹起される炎症反応の程度に差を認めた。肝臓がLPSによる遠隔臓器（肺）での炎症反応を調節する役割を果たす可能性が示唆された。

論文審査の要旨

エンドトキシン（以下LPS）による急性肺損傷の程度は、投与量や投与経路（静脈内投与、腹腔内投与、気管内投与など）によって異なることが報告されているが、その機序は十分に解明されていない。今回我々は、ラットに同量のLPS（5 mg/kg）を同一時間内で異なった静脈経路（下大静脈を経て肺循環系に達する経路と門脈から肝臓を経由して肺循環系に至る経路）で血管腔内に負荷した場合のLPSの血中及び臓器分布(肺と肝臓)と肺炎症反応の程度の差を検討した。同量のLPSを異なった静脈経路で投与した場合、肺組織で惹起される炎症反応の程度に差を認め、肝臓がLPSによる遠隔臓器（肺）での炎症反応を調節する役割を果たす可能性が示唆された。

審査では、まずラットを本実験で扱った理由について質問がなされた。それに対し、ラットはヒトに近い羊などの種よりはLPSに抵抗性があるが、対象数が必要である実験であることから、ラットを用いることが適切であると回答された。次に、肺組織での炎症反応を評価するために、末梢血中好中球数の変化、肺組織のMyeloperoxidase（以下MPO）活性、TNFα（腫瘍壊死因子）値を用いた理由について質問された。それに対し、末梢血中好中球数、肺組織のMPO活性は、好中球の肺への集積を評価し、TNFα値はLPSの肺血管内皮細胞およびマクロファージへの直接的作用を評価する指標であると回答された。それに対して、肺循環系の肺動脈、毛細血管、肺静脈のどの領域の血管内皮にLPSが直接作用するのか、また、好中球の接着がおこるのか、などを解明する必要があると指摘された。次に、LPSの血中及び臓器分布（肺と肝臓）について、更に対象数を増やすことで2群間に有意差の認める分布経過を観察できたのではないかと指摘された。また、LPSの血中の動態に血小板が及ぼす影響を評価する必要性が指摘された。近年、血中のLPSが血小板と結合することが報告されており、血小板がLPSの血中及び臓器分布（肺と肝臓）にいかなる影響を及ぼしているかを考慮する必要性が指摘された。また、2群間で肺血管透過性に有意差を認めるものの、肺湿乾重量比で有意差を認めなかった理由について質問された。それに対し、LPS投与後4時間という超急性期では、肺血管内皮細胞の障害による透過性の亢進は認めるが、肺胞性肺水腫に至るような肺胞上皮細胞の障害を認めないと考えられると回答された。それに対して、その肺損傷を更に明確に評価するためには、病理学的検討が必要ではなかったかと指摘された。

以上、本研究は、今後検討を加えるべき点が多く残されているものの、LPSの静脈内投与経路の違いによる肺組織での炎症反応の解明に肝臓が果たす役割の機序解明の手がかりになりうる有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　小川　聡
　　外科学　小林　紘一　　麻酔学　武田　純三
　　医化学　末松　　誠
学力確認担当者：池田　康夫
　　審査委員長：小林　紘一

試問日：平成19年4月10日