

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	山田 高成
論文審査担当者	主査	麻酔学 森 崎 浩		
	内科学	伊 藤 裕	医化学	末 松 誠
	外科学	四 津 良 平		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	伊藤 裕
			試問日	平成25年12月20日

(論文審査の要旨)

論文題名 : Atrial natriuretic peptide reduces hepatic ischemia-reperfusion injury in rabbits
(心房性ナトリウム利尿ペプチドはウサギ肝虚血再灌流障害を軽減する)

本研究では、急性心不全治療薬である心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) が全身の血行動態に大きな影響を与えない用量で、肝虚血再灌流後の組織微小循環障害を軽減し、肝代謝能を維持することをウサギ生体モデルで示した。

審査では、実験モデル立案に際して動物種にウサギをANP用量に0.1 µg/kg/分を選定した理由について質問がなされ、全身の血行動態を継続的に評価するには一定以上の大きさの動物が必要であること、薬物用量については種差を考慮した上でヒトの臨床使用量に近い量を選択したことが回答された。一般に心拍出量測定には大動物が必要となるが、本研究モデルでは下行大動脈血流量測定で代用するという工夫を行い、ウサギでの研究を可能とした。ANPの臓器保護効果がどのような機序で発揮されているかについての質疑では、cyclic GMPを介するANP受容体発現部位から推察すると肝細胞を介した作用ではなく、非実質細胞、主として類洞内皮細胞を介し類洞血流量の低下を軽減した事でガラクトースの代謝能が維持された可能性が高いことが確認された。組織標本においても、クッパー細胞の少ない中心静脈域における変化が顕著であり、また再灌流後3時間の時間経過ではクッパー細胞の応答反応には不十分である可能性が高いことから、本研究モデルでは再灌流障害の初期段階である類洞血流低下を軽減したことが主たる肝保護の機序である可能性が論じられた。これに関連し、血流により動員される炎症性細胞白血球や血小板の関与がどの程度であるかは興味深く、これら動態を具体的に評価することは更なる機序の解明につながると指摘された。続いて、ANP投与群で動脈血乳酸値が統計学的に有意に高値となった点について質問がなされた。肝静脈血中ではないことから、今回の乳酸値の変動の機序は推測の域を出ないものの、臓器血流分配が変化した可能性に加え、肝臓内での血流と代謝部位のミスマッチが発生した可能性がある旨の回答がなされたが、乳酸値の上昇は肝代謝能の維持とは相反するものであり十分な考察が必要であると同時に、ANPと代謝変動に係わる重要な知見となる可能性があり、これについては今後も検討を要する点が指摘された。またANPの臨床応用については、肝移植グラフト灌流液への添加例があること、急性心不全症例における使用状況を考慮すると既に十分な臨床応用の可能性があることが回答され、加えて用量はさらに少量でも効果を発揮する可能性が高いこと、また乳酸値上昇の機序と影響について解決すべき点があることが指摘された。

以上、本研究ではいくつかの検討すべき課題を残すものの、ANPが肝虚血再灌流障害、特に初期の組織低灌流を軽減する事象を、組織学的ならびに機能的視点から明らかにした点で有意義であり、臨床応用に向け前進させる基礎研究であると評価された。