

# 要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	山 田 高 成
------	-------	---	-----	---------

## 主 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)

## ( 内 容 の 要 旨 )

肝移植、肝手術、ショック時などに代表される肝虚血は再灌流後の組織微小循環障害を惹起し、その遷延は肝不全の原因となる。心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide : ANP) は肝虚血再灌流障害に対して保護的に作用することが知られている。本研究では、家兎肝虚血再灌流モデルを用いて、ANPが虚血後の組織微小循環障害を軽減し、肝代謝能を維持するという仮説を検証した。

家兎 (30羽) を全身麻酔下に開腹し、肝右、左葉に微小組織血流量計を、下行大動脈に超音波式流量計を装着した。対照群、ANP群、非虚血群の3群に無作為に振り分け、対照群とANP群には流入血管の遮断による90分間の右葉虚血を負荷した。また、ANP群には0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ のANPを虚血15分前から実験終了まで持続静脈内投与した。遮断解除後180分にわたり全身的な血行動態及び水素クリアランス法による組織血流量を測定した。遮断解除180分後の血清肝逸脱酵素を測定したのち、ガラクトース負荷代謝試験を施行した。試験後、肝組織を採取し、組織学的変化とアポトーシス細胞数を観察した。

全家兎は生存し、3群間で血行動態と動脈血液ガス値に有意差はなかった。再灌流後、対照群では肝組織低灌流が遷延したが、ANP群では回復傾向を認め、180分後に有意な血流量差を認めた。肝逸脱酵素の上昇はANP群で有意に抑制された。ガラクトース代謝能の低下はANP群で有意に軽減された。組織学的検討では、対照群で細胞浮腫と空胞化が顕著であったのに対し、ANP群ではこれらの変化は軽度で、TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling) 陽性細胞数も有意に少なかった。

肝虚血再灌流傷害モデルにおいて、ANP持続投与による組織微小血流の回復と代謝能障害の軽減効果を見出した。ブタを用いた既報では、肝逸脱酵素上昇の抑制、組織傷害の軽減作用が観察され、組織血流量低下の抑制が示唆されている。本研究ではANPによる有意な組織血流量低下の軽減を見出し、それは全身的な血行動態に起因しないことを明らかにした。アポトーシスは摘出肝灌流モデルを用いた既報に一致して抑制された。全身的影響を及ぼさないANP投与量で傷害軽減効果が観察されたことは、臨床的にも大きな意義がある。本研究ではANP作用の詳細な機序は明らかにしえなかったものの、血管拡張、クッパー細胞活性化阻害あるいは炎症抑制作用が潜在的な機序として考えられる。至適投与量や長期的効果が今後の課題となる。

ANP持続投与は全身的な血行動態に影響を及ぼさずに、虚血再灌流後の肝組織低灌流を抑え、代謝能の低下ならびに形態学的傷害を軽減した。