

Title	Role of ICAM-1 in chronic ethanol consumption-enhanced liver injury after gut ischemia-reperfusion in rats.
Sub Title	ラット腸管虚血再灌流惹起性肝障害モデルにおける慢性エタノール投与の影響とそ反応におけるICAM-1の役割
Author	堀江, 義則(Horie, Yoshinori)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.19-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030304-0019">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030304-0019</a>

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.

# Role of ICAM-1 in chronic ethanol consumption-enhanced liver injury after gut ischemia-reperfusion in rats.

(ラット腸管虚血再灌流惹起性肝障害モデルにおける  
慢性エタノール投与の影響とその反応におけるICAM-1の役割)

堀 江 義 則

## 内容の要旨

本邦でも脳死ならびに生体小腸移植が施行され、腸管の虚血再灌流 (I/R) 障害が注目されてきているが、腸管I/Rにより、腸管のみならず、肝臓、肺などその下流にある臓器が傷害を受ける。著者は、急性エタノール投与モデルにおいてラット腸管I/Rにて惹起される肝微小循環障害は、高用量エタノール投与が肝障害を増悪する一方で、低用量エタノール投与が肝障害に抑制的に作用することを報告してきたが、慢性エタノール投与のI/R障害に対する影響については不明な点が多い。今回、慢性エタノール投与が腸管I/R惹起性肝障害に与える影響と、その反応におけるintercellular adhesion molecule (ICAM) -1の役割につき検討した。

Wistar系雄性ラットを用い、Lieberらの方法により6週間エタノールのpair-feedingを行った。ラットに30分間の腸管虚血を行った後に再灌流し、60分後に生体顕微鏡下に肝微小循環における静止白血球数を観察し、血中のtumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$ とエンドトキシン濃度を測定するとともに、再灌流6時間後に血漿ALT活性も測定した。さらにICAM-1の抗体を前投与し、同様の実験を行った。

コントロール群では、腸管I/Rにより全区域で静止白血球数は増加し、血中TNF- $\alpha$ 、エンドトキシン濃度、ALT値も上昇した。慢性エタノール投与群では、I/Rによる中間域での静止白血球数が抑制された一方で、終末肝静脈 (THV) での静止白血球数が増加した。また、慢性エタノール投与はI/Rにより惹起される血中エンドトキシン濃度、ALT値の上昇を増強したが、血中TNF- $\alpha$ 値の上昇には変化を与えなかった。これに対して、ICAM-1の抗体の前投与により、慢性エタノール投与によるTHVでの静止白血球数増加、エンドトキシン濃度、ALT値の上昇の増強作用は抑制された。

以上の結果より、慢性エタノール投与は、腸管I/Rによる肝微小循環障害を増強し、その後の肝細胞障害も増強することが示唆されたが、その発生・進展機序のひとつに肝におけるICAM-1の発現増強が関与している可能性が示唆された。

## 論文審査の要旨

慢性エタノール投与は、虚血性脳・心血管障害に影響を与えることが知られているが、慢性エタノール投与の消化管や肝・胆道系の虚血再灌流惹起性臓器障害に対する影響については不明な点が多い。本研究では、慢性エタノール投与が腸管虚血再灌流惹起性肝障害に与える影響と、その反応におけるICAM-1の役割につき検討した。腸管虚血再灌流により惹起された静止白血球数増加、血中TNF- $\alpha$ 、エンドトキシン濃度、ALT値上昇は、慢性エタノール投与にて中間域での静止白血球数が抑制された一方で、終末肝静脈での静止白血球数が増加し、血中エンドトキシン濃度、ALT値の上昇が増強された。抗ICAM-1抗体の前投与により、慢性エタノール投与による静止白血球数増加、エンドトキシン濃度、ALT値の上昇の増強作用は抑制され、慢性エタノール投与による腸管虚血再灌流惹起性肝微小循環障害ならびに肝細胞障害増強の機序として肝におけるICAM-1の発現増強が関与している可能性が示唆された。

審査ではまず慢性エタノール投与による肝組織の変化についての質問があり、中等度の脂肪肝が惹起され、炎症細胞浸潤はないとの説明がなされた。実験デザインにおいてnegative controlとして非特異的な免疫グロブリンの投与の必要性についての指摘があり、マウスでの検討では非特異的な免疫グロブリンは障害に影響を与えなかったと回答されたが、慢性エタノール投与ラットにおいても検討が必要と助言された。また、ALT以外の肝由来の酵素やTNF- $\alpha$ 以外のサイトカインの測定について質問され、文献的にIL-6などが上昇することが報告されていると回答されたが、慢性エタノール投与ラットにおいても特にアルコール脱水素酵素やIL-1の検討が必要と助言された。さらに、各区域での静止白血球に対する慢性エタノール投与の影響の相違についての説明の補足を求められ、終末肝静脈での慢性エタノール投与による静止白血球数増加にはICAM-1の関与が強いと考えられるが、中間域では接着というよりpluggingの可能性が高く、解釈には今後の検討が必要であるとの回答がなされた。腸管虚血再灌流による肝組織変化でも各区域での相違があるかとの質問がなされ、炎症細胞浸潤は軽度であり区域差はないとの回答がなされた。最後に、このモデルは実験モデルとしては興味深い、多臓器不全や重症型アルコール性肝炎などの臨床モデルからは離れた部分があり、今回のデータの矛盾点をもとに、慢性エタノール投与下でのKupffer細胞の機能の検討など新展開をすべきとのコメントがなされた。

以上のように、本研究はさらに検討すべき点が残るものの、慢性エタノール投与による腸管虚血再灌流惹起性肝微小循環障害とその後の肝細胞障害の増強、さらにその発生・進展機序におけるICAM-1の役割について初めて示したものであり、今後、アルコールによる肝・消化管循環における虚血再灌流障害についての研究の礎になるという点で消化器病学上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 石井 裕正  
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹  
病理学 岡田 保典 解剖学 相磯 貞和  
学力確認担当者：北島 政樹、末松 誠  
審査委員長：末松 誠

試問日：平成15年1月21日