

京都大学	博士 (医学)	氏 名	奥 村 晋 也
論文題目	Oral administration of polyamines ameliorates liver ischemia-reperfusion injury and promotes liver regeneration in rats. (ポリアミンの経口投与は、ラットの肝虚血再灌流障害を軽減し、肝再生を促進させる)		
(論文内容の要旨)			
<p>[背景] 肝移植では、肝臓の摘出から移植後の血流再開までの間の虚血と、その後の再灌流による肝臓の組織障害(虚血再灌流障害)が生じる。生体部分肝移植ではドナー保護の観点から移植する肝臓のグラフトを可能な限り小さくする必要があるが、移植後の肝再生が不良である場合、肝不全の遷延により重篤な経過をたどることとなる。したがって、肝虚血再灌流障害の軽減と肝再生の促進は、肝移植医療における重要な課題である。ポリアミンは細胞内に存在する細胞の増殖に必要不可欠な物質であり、肝臓でも、組織障害の保護や、組織の再生に重要な役割を果たしている。本研究では、ポリアミンの経口投与が肝臓の虚血再灌流障害と肝再生に対してどのような効果をもたらすかについての検討を行った。</p> <p>[方法] 9-10 週齢の Lewis ラットを用いて、全身麻酔下に、40 分の肝血流遮断のちに 70%の肝切除を行うモデルを使用した。臨床での生体部分肝移植の状況を模倣した設定とした。術前 3 日前から術後 6 日目まで経口ゾンデによって 1 日 1 回のポリアミンの経口投与を行った群(ポリアミン群)と、対照群の 2 群で、術後の肝虚血再灌流障害、肝再生の評価を行った。</p> <p>[結果] 門脈および静脈血中のポリアミン濃度解析により、経口投与されたポリアミンは、小腸から速やかに吸収され、門脈血を通して肝臓に運ばれ、肝組織内で消費されていると考えられた。両群とも、ラットは術後全例生存したが、術後 6 時間、24 時間、48 時間での血清中の AST、ALT は、ポリアミン群で有意に低く、TNF-α、IL-1β 等の虚血再灌流障害に関わる各種炎症性サイトカインは、術後 6 時間後、ポリアミン群で有意に低下していた。病理組織学的検査では、ポリアミン群で肝細胞壊死の程度が軽く、虚血再灌流障害の指標である Suzuki score は、ポリアミン群で有意に低値であった。また、ポリアミン群で、TUNEL 染色陽性肝細胞が有意に少なく、Cleaved caspase-3 タンパクの発現の低下を認めたことから、肝細胞のアポトーシスもポリアミン群で有意に減少していることが示された。内皮細胞免疫染色および電子顕微鏡での評価では、類洞内皮細胞障害もポリアミン群で軽減していた。以上の結果から、ポリアミン投与により、虚血再灌流障害が軽減されていることが示された。肝再生率は、術後 24 時間・48 時間・7 日で各々ポリアミン群が有意に高値であり、増殖中の細胞であることを示す Ki-67 陽性細胞数も、術後 24 時間後、ポリアミン群で有意に上昇していた。Western blot 解析では、術後 24 時間後において、ポリアミン群で、細胞周期の G1-S 期に発現する PCNA タンパクの発現が上昇し、Rb タンパクのリン酸化が促進されていた。以上の結果から、ポリアミン投与により術後の肝再生が促進されることが示され、そのメカニズムの一つとして G1 期から S 期への移行を促進させる Rb タンパクのリン酸化が重要であることが示唆された。</p> <p>[考察および結論] 術前術後のポリアミン経口投与により、ラットの肝虚血再灌流障害が軽減され、肝再生が促進されることが示された。今後のさらなる検討が必要であるが、周術期にポリアミンを投与することは、生体部分肝移植術後の予後を改善するための新たな治療戦略の一つとなりうると思われる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

肝移植医療において、肝虚血再灌流障害の軽減と肝再生の促進は重要な課題である。今回申請者は、ラットを用いた肝虚血再灌流障害を伴う肝切除モデルを用いて、ポリアミンの経口投与の肝虚血再灌流障害および肝再生に対する効果の検討を行った。

術前術後にポリアミンの経口投与を行った群(ポリアミン群)と、対照群の 2 群で、術後の肝虚血再灌流障害、肝再生の評価が行われた。血中濃度の解析から、経口投与されたポリアミンは小腸から速やかに吸収され、肝内で消費されていると考えられた。術後早期の血清中 AST、ALT、および各種炎症性サイトカインは、ポリアミン群で有意に低下していた。また、ポリアミン群で肝細胞壊死の程度が軽く、アポトーシスも有意に減少していることが示された。内皮細胞免疫染色および電子顕微鏡での評価では、類洞内皮細胞障害もポリアミン群で軽減されていた。また、ポリアミン群で、肝再生率が有意に高値であり、Ki-67 陽性細胞数および PCNA タンパク量が有意に多く、Rb タンパクのリン酸化が促進されていた。

以上の結果から、術前術後のポリアミン経口投与により、ラットの肝虚血再灌流障害が軽減され、肝再生が促進されることが示された。周術期にポリアミンを投与することは、生体部分肝移植術後の予後を改善するための新たな治療戦略の一つとなりうる可能性が示唆された。

以上の研究はポリアミン経口投与の肝虚血再灌流障害軽減および肝再生に与える効果の解明に貢献し、生体部分肝移植の予後改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 8 月 22 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 2016 年 11 月 8 日 以降