

氏 名	藤 田 真 一
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1906 号
学位授与の日付	平 成 9 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Analysis and Modulation of Function of Hepatic Macrophages in Endotoxin-Induced Liver Injury. (エンドトキシン誘発肝障害における肝マクロファージの機能解析とその調 整)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 山 岡 義 生 教 授 今 村 正 之

論 文 内 容 の 要 旨

外科領域ではエンドトキシン (Etx) 血症に続発する肝障害から重篤な多臓器不全をきたし、死にいたる症例に遭遇することは稀ではない。Etx 誘発肝障害の発生機序を解明する目的で、ラットの Etx 静脈内投与モデルにおいて肝マクロファージ (Mφ) の機能を解析した。さらに、Etx 投与前に肝 Mφ の阻害剤であるガドリニウム (Gd) を静脈内投与して肝 Mφ 機能を抑制し肝障害重症度の変化を比較検討した。

Etx 静脈内投与により血清 GOT・LDH の有意な上昇及び肝組織での細胞空胞変性・局所壊死が観察された。この時、肝 Mφ の O_2^- , IL-1, TNF 産生能は有意に亢進していた。Gd 前投与群では Etx 投与による GOT・LDH の上昇は有意に抑制され、肝組織障害像は改善し、死亡率も有意に減少した。Etx 投与により肝 Mφ の IL-1- α , IL-1- β , TNF- α の mRNA 発現は亢進した。Gd 前投与により IL-1- α , IL-1- β の mRNA 発現亢進は抑制されないで、TNF- α の mRNA 発現亢進だけが抑制された。また、Etx 肝障害の進行を助長する因子として血漿因子に注目し、in vivo における灌流肝モデルを採用した。Etx 非投与肝を血漿灌流しても、Etx 投与肝をリンゲル液灌流しても、灌流中に肝細胞破壊は進行しないで、Etx 投与肝を血漿灌流したときだけ肝細胞破壊が再現できた。この血漿の作用は 56°C 30分間の熱処理に安定であり、50% 硫酸遠沈による沈殿分画に含まれ、ヘパリンの灌流液への添加によりほぼ完全に抑制された。Gd 前投与肝の血漿灌流中の肝細胞破壊は対照群に比較して有意に抑制され、in vivo の結果と一致した。

次に、肝 Mφ の賦活剤である OK432 を前投与して肝 Mφ 機能を活性化した群の肝障害を検討した。まず、OK432 前投与は分離培養肝 Mφ の O_2^- , TNF 産生能を亢進させるとともに、肝 Mφ の IL-1- α , IL-1- β および TNF- α の mRNA 発現を増強することを示した。OK432 前投与は Etx 肝障害において血清 GOT, LDH の上昇を有意に抑制し、肝組織障害及び死亡率を改善させた。この時、肝 Mφ の IL-1- α と IL-1- β の mRNA 発現増強は抑制されず、TNF- α の mRNA 発現増強のみが抑制された。

以上のことにより、Etx 肝障害の発生機序には肝 Mφ の機能及び血漿因子の関与が考えられた。前者では TNF- α 産生、後者では凝固因子の関与が示唆された。また、Gd や OK432 のような biological chemical modifiers を使用して、肝 Mφ 機能を調整することによって Etx 肝障害の予防、治療ができる可能性を示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

外科領域ではエンドトキシン (Etx) 血症に続発する肝障害から多臓器不全をきたし死に至る症例は稀ではないが、その発生機序は明らかではない。本研究はこの臨床問題を解明する目的で行われた。ラットの Etx 肝障害モデルを作製し、肝マクロファージ (Mφ) の機能を解析した後、阻害剤：ガドリニウム (Gd) と賦活剤：OK432 を投与し、肝障害を比較検討した。Etx 投与により肝逸脱酵素は有意に上昇し、肝細胞の空胞変性と局所壊死を認めた。その時、肝 Mφ の O_2^- , IL-1, TNF 産生能は亢進し、IL-1 α , IL-1 β , TNF α の mRNA 発現も亢進した。Gd と OK432 の前投与は共に血清 GOT,

LDHの上昇を抑制し、生存率を改善し、組織学的肝障害も軽減させた。この時、肝M ϕ のIL-1 α 、IL-1 β のmRNA発現は抑制されず、TNF α のmRNA発現亢進のみが抑制された。灌流肝実験では、Etx投与肝の血漿灌流において肝細胞障害を生じ、正常肝の血漿灌流とEtx投与肝のリンゲル液灌流では肝細胞障害は認めなかった。この血漿の作用はヘパリン添加により抑制された。以上の事より、Etx誘発肝障害の発生機序には肝M ϕ 機能及び血漿因子の関与が考えられ、前者ではTNF α 産生、後者では凝固因子の関与が示唆された。

以上の研究はEtx血症時の肝障害発生機序の解明に貢献し、本病態の予防、治療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9年3月17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。