

氏 名	山 神 和 彦
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2073 号
学位授与の日付	平成 11 年 3 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	Heat shock preconditioning ameliorates liver injury following normothermic ischemia-reperfusion in steatotic rat livers. (熱ショック前処置によって脂肪肝にもたらされる温阻血耐性に関する研究)
	(主査)
論 文 調 査 委 員	教 授 清 野 裕 教 授 千 葉 勉 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

(背景) 脂肪肝は最も頻度の高い障害肝であり、微小循環障害、酸化ストレス障害などを伴う温阻血再灌流障害に脆弱である。肝移植においては脂肪肝グラフトの生着率が悪く、拡大肝切除術においては脂肪肝は術後肝不全を生じやすい事が判明している。従って、これらの外科的治療をより安全に遂行できるためには、温阻血再灌流障害を軽減させる手段を開発することが重要となる。我々は熱ショック前処置が正常肝において虚血再灌流障害を軽減させ、この効果がheat shock protein (HSP) 72の誘導と関連していることを報告した。今回、熱ショック前処置の脂肪肝におけるHSP72の誘導と肝阻血再灌流障害の軽減効果、さらに肝組織の微小循環障害、酸化ストレス障害からの保護効果について検討した。

(方法) 雄性Lewisラットにコリン欠乏食を4週間摂取させ脂肪肝を作成した。これらの脂肪肝ラットをコントロール群(C群: 麻酔のみ)と熱ショック前処置群(HS群: 麻酔下に42℃の恒温槽で全身を15分間加温する。)の二群に分けた。熱ショック前処置48時間目のHSP72の誘導をWestern-blotting法にて確認した。また熱ショック前処置から48時間の回復を待って、45分間の致死性肝温阻血をプリングル氏法にて負荷した。温阻血前、再灌流直前並びに再灌流40分後における血漿中肝逸脱酵素 (AST, ALT, LDH), 肝組織内高エネルギーリン酸化合物 (ATP, EC) を両群にて比較した。再灌流40分時の肝組織をH. E. 染色にて、酸化ストレス障害の程度を抗HNE修飾蛋白抗体による免疫組織染色にて検討した。さらに温阻血負荷後7日目の生存率を両群にて比較検討した。

(結果) コリン欠乏食により中等度脂肪肝が作成された。HSP72の発現はHS群にのみ認められ、HSP72の誘導時間経過は正常肝より早期に出現し、早期に消失した。温阻血前並びに再灌流直前において両群間に、肝逸脱酵素、高エネルギーリン酸化合物量に有意差を認めなかった。しかし、再灌流40分時にはHS群はC群に比べていずれも有意に良好な結果を得た。

	AST	ALT	LDH	ATP	EC
C群	467.7±185	518.7±80.3	11295±2213	0.93±0.35	0.56±0.12
HS群	306.0±42.6	299.3±50.3	6494±1637	1.57±0.59	0.67±0.10
p値	0.0147	0.0001	0.0001	0.0083	0.0360

肝組織H. E. 染色はC群で強い鬱血、肝細胞のspotty necrosisを認めた。しかし、HS群ではこれらの変化は抑制されていた。HNE修飾蛋白の形成もC群に比してHS群では抑制されていた。術後7日目の生存率もHS群はC群に比して有意に良好であった (C群; 5/15, HS群; 13/15, D=0.0029)。

(考察) 熱ショック前処置は脂肪肝においてもHSP72の誘導が可能であった。正常肝との誘導時間経過の差は肝細胞内での脂肪滴沈着が比熱あるいは熱伝導等の内部環境を変化させた可能性を示唆した。また熱ショック前処置は正常肝同様に脂肪肝においても温阻血再灌流障害に対して肝保護効果を付与し、温阻血再灌流後の肝逸脱酵素の上昇は抑制され、高エネ

ルギーリン酸化合物は早期に回復した。さらに再灌流後の鬱血が抑制され、微小循環の改善も認められた。その結果HS群の生存率が改善されたと考えられた。HNE修飾蛋白の形成が抑制された事より、熱ショック前処置は少なくとも蛋白レベルで酸化ストレス耐性獲得に関与しているものと考えられた。脂肪肝にも熱ショック前処置によって虚血耐性を付与することで肝臓外科における温阻血再灌流障害という困難な問題を解決する方策が見い出された。

論文審査の結果の要旨

本研究では脂肪肝に熱ショック前処置を施すことで肝温阻血耐性を獲得できるかを検討した。コリン欠乏食にて作成された脂肪肝ラットをコントロール群（C群：麻酔のみ）と熱ショック前処置群（HS群：全身を42℃15分で加温）の二群に分けた。熱ショック前処置から48時間後に45分間の致死的肝温阻血を負荷した。HS群のみHSP72の誘導が同時期に認められた。術後7日目の生存率、再灌流40分後における肝逸脱酵素（AST, ALT, LDH）、肝組織内高エネルギーリン酸化合物（ATP, EC）はC群に比してHS群で有意に良好であった。更に同時期の肝組織H. E. 染色はC群で強い鬱血、肝細胞のspotty necrosisを認めるのに対し、HS群ではこれらの変化は抑制され微小循環の改善が示唆された。HNE修飾蛋白の形成もHS群では抑制されており酸化ストレス耐性獲得が認められた。

以上の研究は脂肪肝に熱ショック前処置により温阻血耐性を付与できることを示し、温阻血を回避できない拡大肝切除、肝移植をより安全に遂行しうる方策として肝臓外科、肝移植外科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10年12月28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。