

氏 名 や 八 木 とし 俊 かず 和
 学位(専攻分野) 博 士 (医 学)
 学 位 記 番 号 論 医 博 第 1660 号
 学位授与の日付 平 成 10 年 7 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
 学 位 論 文 題 目 The protective effects of prostaglandin E1 on sinusoidal endothelial cells in xenogeneic pig liver perfusion.
 (ブタ肝臓異種血灌流時における肝類洞内皮細胞に対するプロスタグランジンE1の保護効果に関する研究)

(主査)

論文調査委員 教 授 田 中 紘 一 教 授 中 尾 一 和 教 授 山 岡 義 生

論 文 内 容 の 要 旨

(背景・目的) 異種臓器移植における異種免疫反応の主要な標的は血管内皮である。心臓・腎臓等の異種移植では血管内皮表面に存在する異種特異的抗原への自然抗体の結合と同部位での補体活性化が起こり、血管内皮が障害され、臓器は数分～1, 2時間て拒絶される(超急性拒絶反応)。しかし、肝臓は心臓・腎臓とは異なりこの超急性拒絶反応に対し比較的耐性を持ち、拒絶されるまでに数時間を要する。この原因として肝臓の終末血管である肝類洞の内皮が、心臓・腎臓の毛細血管内皮とは異なる形態・機能を有する事があげられている。一方、プロスタグランジンE1 (PGE1) は同種肝移植や虚血再灌流などにより誘発される肝傷害を肝類洞内皮保護効果により軽減することや、補体による肝障害に対して保護作用を有することが報告されている。そこで、肝臓の異種免疫反応に対するPGE1の効果を体外異種肝灌流を用いて類洞内皮を中心に検討した。

(方法) ①17kgブタの肝臓を4℃乳酸加リンゲル液急速灌流後に摘出し、閉鎖回路を用い、ヘマトクリット25%に調整した新鮮ヒト血液(肝動脈・門脈より総量1 ml/g liver/min, 37℃)で灌流した。灌流肝を、門脈より25 μ g/hrにてPGE1を持続投与したPG群、投与しなかったコントロール群の2群に分けた。②肝類洞内皮細胞障害の指標として、灌流液中の類洞内皮逸脱酵素であるクレアチンキナーゼBB分画(CK-BB)を測定した。類洞内皮が活性化することにより発現するvon Willebrand Factor (vWF)を免疫組織染色にて観察し、さらに液性免疫反応の指標として、補体複合体最終産物のmembrane attack complex (MAC)形成をC_{5b-9}免疫組織染色にて観察した。また、ヒアルロン酸を灌流液中へ1000ng/mlの濃度で投与し、その半減期を測定する事により、類洞内皮におけるヒアルロン酸貪食能の変化を評価した。

(結果) コントロール群は4～6時間で肝動脈圧の上昇、肝表面からの出血、胆汁分泌停止により灌流不能となり、組織学的に小葉間、小葉内出血が認められた。PG群は全て9時間以上の灌流が可能で、肝動脈・門脈圧とも安定し、胆汁分泌も維持され、組織学的には小葉間出血のみがみられた。コントロール群では灌流液中のCK-BB濃度が上昇したが、PG群では有意に抑制された(灌流開始後1時間でコントロール群 55.0 ± 21.4 vs PG群 $14.2 \pm 4.1 \times 10^{-3}$ IU/liter/g liver. $p < 0.05$)。肝類洞内皮細胞におけるvWFはコントロール群では灌流開始1時間後から発現したが、PG群では1時間後では発現せず、3時間後より陽性となった。MACは両群共、3時間以降に沈着が認められた。灌流液中のヒアルロン酸半減期は両群間に差は無く、時間経過による延長もなかった。

(考察) PGE1は異種肝灌流における早期の肝類洞内皮の活性化と傷害を抑制し、長時間の灌流肝機能の維持効果を示したが、異種肝灌流時の液性免疫反応には影響を与えなかった。したがって、PGE1は類洞内皮に存在するプロスタグランジン受容体を介して類洞内皮へ直接作用している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

異種肝ヒト血灌流時にprostaglandin E 1 (PGE 1) 投与がもたらす効果を肝類洞内皮への影響を中心に検討した。

(方法) ①体外閉鎖回路を用い摘出ブタ肝臓を新鮮ヒト血液で灌流した。②灌流肝をPG群：PGE 1 持続投与群 (25 μ g/hr) とC群：非投与群に分けた。③肝類洞内皮障害を灌流液中creatin kinase BB分画 (CK-BB：肝類洞内皮逸脱酵素) で評価した。④補体活性化をmembrane attack complex (MAC) 形成にて、肝類洞内皮活性化をvon Willebrand Factor (vWF) 発現にて、それぞれ免疫組織化学法を用い評価した。

(結果) C群では肝動脈圧上昇、肝表面の出血、胆汁分泌停止にて灌流開始4～6時間で灌流不能となり、CK-BBは高値を示した。一方、PG群ではこれらの変化は改善し、9時間以上灌流可能であった。MAC沈着は両群で3時間より認められた。肝類洞内皮におけるvWF発現はC群では1時間で認められたが、PG群では3時間後に発現した。

以上より、PGE 1 は異種血灌流時に灌流肝の類洞内皮活性化・傷害を抑制し、その結果灌流可能時間を延長することが示された。

以上の結果は肝臓における異種免疫反応解明に貢献し、異種肝臨床応用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5月29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。