

氏名(本籍)	ばく 朴	すぎ 秀	る 吉	(韓 国)
学位の種類	博 士 (医 学)			
学位記番号	博 甲 第 5850 号			
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Platelet adhesion in the sinusoid caused hepatic injury by neutrophils after hepatic ischemia reperfusion (肝虚血再還流後の類洞内皮細胞への血小板膠着現象は好中球により引き起こされる)			
主査	査	筑波大学教授	博士(医学)	佐藤 幸夫
副査	査	筑波大学講師	博士(医学)	福田 邦明
副査	査	筑波大学講師	博士(理学)	三輪 佳宏
副査	査	筑波大学講師	博士(医学)	三好 浩稔

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

我が国では原発性肝癌による死亡者数は悪性新生物の中でも上位を占めている。肝細胞癌の治療方法については 2009 年の肝癌診療ガイドラインによると肝機能が許容範囲であれば、肝切除術が勧められている。肝切除術では標準手技として術中出血量を減少させる目的で間欠的肝血流遮断法 (Pringle 法) が用いられる。Pringle 法は非常に有効な手技であるが限界もある。つまり、Pringle 法は肝動脈、門脈、胆管を一括でクランプする方法であるため、肝臓が一時的に虚血の状態に陥る。その結果、術後の肝機能障害などの原因となると考えられ、肝虚血再灌流障害と呼ばれる。

肝虚血再灌流障害のメカニズムや治療法に関しては数多くの報告がある。肝虚血再灌流後には活性化したクッパー細胞や好中球から炎症性サイトカインや活性酸素種、エラスターゼが放出される。活性化好中球は類洞内皮細胞へ膠着し、肝組織障害を引き起こすことが知られている。しかし近年、血小板の肝虚血再灌流障害への関与を示唆する報告がある。肝虚血再灌流障害には好中球と血小板の両方の存在が必要であると言われており、肝虚血再灌流後には類洞内皮細胞へ血小板も膠着することが明らかとなっている。しかし、血小板の膠着現象のメカニズムや肝障害との関連については不明な点が数多く残されている。

(対象と方法)

SD ラットを生理食塩水投与 (control) 群と好中球エラスターゼ阻害剤投与 (sivelestat) 群の 2 群に分けた。全身麻酔下にて気管切開を施行し人工呼吸器管理とした。その後、頸静脈、頸動脈カテーテルを挿入し、輸液及び持続動脈圧を測定した。両群ともに 20 分間の全肝虚血を施行し、虚血前、再灌流 30 分後、60 分後、120 分後に生体蛍光顕微鏡による肝微小循環の観察と血液の採取を行った。また肝虚血の 60 分前に生理食塩水と好中球エラスターゼ阻害剤をそれぞれ投与した。肝微小循環の観察では類洞内皮細胞へ膠着する血小板数とその分布を測定し、同時に血算 (白血球数、血小板数)、生化学検査 (ALT、LDH)、血清中炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 濃度を測定した。再灌流 120 分後に犠牲死させ、肝組織を採取し、病理

組織学的検討（HE 染色）を行った。

（結果）

Control 群では再灌流時間の経過とともに膠着血小板数の増加を認めたが、sivelestat 群ではその増加は抑制され control 群と比較して膠着血小板数が有意に減少した。また膠着血小板の分布は zone 別には有意差を認めなかったものの、zone1、2 に多い傾向を認めた。また control 群では肝逸脱酵素（ALT、LDH）は再灌流時間の経過とともに上昇したのに対し、sivelestat 群ではその上昇が有意に抑制された。HE 染色では control 群では中心静脈周囲に肝細胞の空胞変性と柵状構造の乱れを認め組織障害が明らかであったが、sivelestat 群ではこのような所見は認められず、肝組織障害の改善を認めた。しかし、血清中炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6）濃度は両群ともに有意差を認めなかった。

（考察）

好中球エラスターゼ阻害剤を投与することで NF κ B の産生が抑制され、クッパー細胞の活性化が抑制される。その結果炎症性サイトカイン濃度が抑制されることが報告されている。しかし実験の結果では、血清中の炎症性サイトカイン濃度は有意差を認めなかった。この原因としては腸管の鬱血による腸管内に炎症性サイトカインが大量に産生された可能性が考えられた。血小板の膠着現象については好中球エラスターゼ阻害剤を投与されたことでクッパー細胞の活性化が抑制された可能性がある。また好中球エラスターゼによる内皮細胞障害が抑制され、血小板の膠着現象が抑制された可能性がある。さらには肝虚血前からの好中球エラスターゼ阻害剤を投与することで好中球の活性化が抑制され、膠着現象が抑制された可能性が考えられた。血小板膠着現象は肝虚血再灌流障害と相関関係があると考えられたが、血小板が内皮細胞へ膠着することにより肝細胞の増殖効果をもたらすという報告もあり、今回の結果からは血小板膠着が肝障害に関与しているかは不明である。今後の検討が必要であると考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

朴氏の研究により、ラット肝虚血再灌流傷害モデルにおいて、好中球エラスターゼ阻害剤は血小板の膠着現象を抑制することが示された。クッパー細胞の活性化が抑制されたことが、メカニズムとして推測されているが、本研究のみでは推測の域を越えず、好中球エラスターゼにより内皮細胞障害が抑制され、血小板の膠着現象が抑制された可能性等もあり、今後の研究において引き続き解明を続けて頂きたい。

論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。