

氏名(本籍)	ひさ くら かつ じ 久 倉 勝 治 (鹿児島県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 5529 号
学位授与年月日	平成 22 年 5 月 31 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	Platelets Prevent Acute Liver Damage after Extended Hepatectomy in Pigs (ブタ過大肝切除モデルに対する血小板の肝障害軽減効果)
主査	筑波大学教授 医学博士 兵 頭 一之介
副査	筑波大学教授 医学博士 正 田 純 一
副査	筑波大学准教授 博士(医学) 長谷川 雄 一
副査	筑波大学講師 博士(医学) 加 野 准 子

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

血小板は止血・凝固作用を有することが知られている。近年、血小板が含有する様々な増殖因子が解明されるにつれ、炎症反応の調節や創傷治癒に関わること、また当研究室による肝再生促進効果が報告されている。本研究では肝切除後肝障害および肝再生における血小板の効果とそのメカニズムを解析する。

(方法)

ミニブタおよび家畜ブタを使用した。i) 血小板正常群(正常群):肝切除のみ施行、ii) 血小板増加群(増加群):血小板増加後に肝切除を施行、の2群に分け80%肝切除を施行した。増加群の作成にはミニブタでは血小板増多因子トロンボポエチン 20 μ g/kg投与(n=5)を肝切除5日前に行い(TPOモデル)、家畜ブタでは脾臓摘出(n=5)を肝切除1週間前に行った(脾摘モデル)。術後の肝障害を、血清AST、ALT、Alp、ビリルビンおよび肝組織標本(HE、電子顕微鏡)で、術後の肝再生を2、7日目の再生肝体重比、PCNA labeling indexで各々評価した。

(結果)

TPOモデルでは肝切除時の血小板数は正常群で 40 ± 23 万/ μ l、増加群で 69 ± 5 万/ μ lであった。術後早期(1日、2日、3日)において、ASTは正常群 1151 ± 423 、 834 ± 74 、 531 ± 14 に対し、増加群 699 ± 108 、 345 ± 65 、 255 ± 92 ($p < 0.05$)、ALTは正常群 113 ± 11 、 99 ± 12 、 86 ± 11 に対し、増加群 88 ± 39 、 73 ± 30 、 30 ± 23 (n.p.)、ビリルビンは正常群 3.0 ± 0.1 、 5.3 ± 1.1 、 6.9 ± 2.1 に対し、増加群 0.5 ± 0.1 、 1.0 ± 0.2 、 0.3 ± 0 ($p < 0.05$)と有意に改善を認めた。脾摘モデルでは肝切除時の血小板数は正常群で 65 ± 9 万/ μ l、増加群で 77 ± 25 万/ μ lであった。術後1日のALTが正常群 69 ± 9 に対し、増加群 47 ± 9 、術後6時間、12時間、1日のAlpが正常群 914 ± 191 、 1422 ± 745 、 1748 ± 454 に対し、増加群 641 ± 9 、 684 ± 341 、 1008 ± 223 と有意に低下を認めた ($p < 0.05$)。肝切除後2時間の電顕像ではTPOモデル・脾摘モデルともに正常群で類洞内皮細胞の櫛板状構造の破壊やdisse腔の開大を認めたが、増加群で認めなかった。TPOモデルにおける7日後の肝組織では、正常群で認めた壊死像や胆汁栓・肝細胞の空泡形成が増加群で認めなかつ

た。脾摘モデルにおける7日後の肝組織像では、正常群で認めた壊死像や空泡形成が増加群で認めなかった。両モデルともに肝体重比やPCNA labeling index に差を認めなかった。

(結論)

TPO 投与あるいは脾摘を行い血小板を増加させることで、過大肝切除後肝障害を軽減させることができたが、そのメカニズムとして、血小板が類洞内皮細胞の障害を抑制し、引き続き肝細胞壊死を軽減することが示唆された。血小板を増加させることで過大肝切除後肝障害を軽減させることができた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では、術前に血小板を増加させておくことによって過大肝切除後肝障害を軽減させることができることを動物実験によって明らかにした。このメカニズムとして、血小板が類洞内皮細胞の障害を抑制し、牽いては肝細胞壊死を軽減するものと報告した。審査では実際の研究方法（トロンボポイエチンのコントロールに用いた薬剤、脾摘の方法やタイミング、内皮細胞の組織学的評価法、など）と得られた結果の解釈（shear stress の意味、輸血によって血小板の増加が見られない原因、脾摘による血小板増加の機序、トロンボポイエチンの機能、など）について質疑が行われ、今回、明確にした点と今後のさらなる研究が必要な点につき的確な回答があった。本論文は臨床応用に向けて期待される基礎的研究内容を含んだものであると評価する。よって、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。