

医論 10

(別紙様式第3号)

## 論文要旨

論文題目

Bile endothelin-1 as a tool for diagnosing ischemia-reperfusion injury  
(虚血再灌流傷害の診断におけるエンドセリン-1の有用性)

氏名 宮岡 考男 (印)

【目的】臓器移植において、虚血再灌流傷害は術後早期の予後を決定しうる重大な因子であり、再灌流傷害の程度を早期に把握することとは重要である。強力な血管収縮物質である Endothelin-1 (ET-1) は、虚血再灌流傷害において重要な役割を果たしていると言われていいる。我々は、肝移植片の虚血再灌流傷害の程度を、血清及び胆汁中の ET-1 を測定することによって評価できるかどうかを明らかにする目的で本研究を行った。

【方法】あらかじめ脾臓を皮下に固着し、門脈体循環シャントを作成したウイスター系雄性ラットの肝を周囲組織より剥離し、4℃へパリン加生食水を用いて生体内で肝灌流を行った。1群は生食による肝灌流直後に再灌流を行った。2群及び3群は、それぞれ30分60分間の虚血後に再灌流を行った (n=5)。各群で、虚血前から再灌流後72時間まで、経時的に胆汁及び肝上部下大静脈 (SHVC) 大動脈から血清を採取し、ET-1を測定した。

また、免疫組織細胞化学染色法を用いて、各群の肝臓での ET-1 の発現を比較検討した。

【結果】3群では、再灌流後 1.5 および 2 時間での SHVC における ET-1 濃度はそれぞれ  $19.9 \pm 2.88$ ,  $19.43 \pm 3.14$  pg/ml と、虚血前値より上昇した。一方、1群および2群における再灌流後 1.5 および 2 時間での SHVC の ET-1 濃度は、1群が  $13.6 \pm 2.73$ ,  $13.05 \pm 0.58$  pg/ml, 2群が  $11.67 \pm 2.21$ ,  $12.2 \pm 2.22$  pg/ml であり、3群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。胆汁中 ET-1 濃度は、3群では再灌流 1 時間後に  $14.22 \pm 6.26$  pg/ml まで減少したのに対し、1群では  $108.1 \pm 49.3$  pg/ml まで増加した ( $p < 0.05$ )。また、3群においては、再灌流後 72 時間までの観察時間内に胆汁中 ET-1 濃度が虚血前値まで改善することはなかったが、1群および2群では、観察時間中に有意な減少は認められなかった。免疫組織細胞化学染色法を用いた検討では、中心静脈およ

び門脈領域における ET-1 の発現は 1 群, 2 群に比べ 3 群でより強発現であったが, 胆管領域における発現は, 1 群, 2 群に比べ 3 群でより微弱であった.

【結語】 ET-1 は虚血再灌流傷害の程度に依存して傷害を受けた血管内皮細胞から直接 SHVC に放出されると考えられた. 反対に, ET-1 の胆汁中への排出は, 虚血再灌流傷害の程度に依存して抑制されると考えられた. このような ET-1 排出の変化を捕らえることは, 肝虚血再灌流傷害の診断に有用であると考えられた.

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	宮岡 孝男
論文審査委員	平成13年4月20日		
	主査教授	安澄 文興 (印)	
	副査教授	荻谷 研一 (印)	
副査教授	須加原 一博 (印)		
(論文題目) Bile endothelin-1 as a tool for diagnosing ischemia-reperfusion injury			
(論文審査結果の要旨) 上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。			
1. 研究の背景と目的 臓器移植において、虚血再灌流傷害は術後早期の予後を決定しうる重大な因子であり、再灌流傷害の程度を早期に把握することは重要である。強力な血管収縮物質である Endothelin-1(ET-1)は、虚血再灌流傷害において重要な役割を果たしていると言われている。著者らは、肝移植片の虚血再灌流傷害の程度を、血清及び胆汁中の ET-1 を測定することで評価できるかどうかを明らかにする目的で本研究を行った。			
2. 研究内容 【方法】あらかじめ脾臓を皮下に固着し、門脈体循環シャントを作成したウィスター系雄性ラットの肝を周囲組織より剥離し、4℃ヘパリン加生食水を用いて生体内で肝灌流を行った。1群は生食による肝灌流直後に再灌流を行った。2群及び3群は、それぞれ30分、60分間の虚血後に再灌流を行った(n=5)。各群で、虚血前から再灌流後72時間まで、経時的に胆汁及び肝上部下大静脈(SHVC)、大動脈から血清を採取し、ET-1を測定した。また、免疫組織細胞化学染色法を用いて、各群の肝臓でのET-1の発現を比較検討した。 【結果】3群では、再灌流後1.5および2時間でのSHVCにおけるET-1濃度はそれぞれ19.9±2.88, 19.43±3.14 pg/mlと、虚血前値より上昇した。一方、1群および2群における再灌流後1.5および2時間でのSHVCのET-1濃度は、1群が13.6±2.73, 13.05±0.58 pg/ml, 2群が11.67±2.21, 12.2±2.22 pg/mlで			

備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。

2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。

3 \*印は記入しないこと。

あり、3群で有意に高値であった ( $p < 0.05$ )。胆汁中 ET-1 濃度は、3群では再灌流1時間後に  $14.22 \pm 6.26 \text{ pg/ml}$  まで減少したのに対し、1群では  $108.1 \pm 49.3 \text{ pg/ml}$  まで増加した ( $p < 0.05$ )。また、3群においては、再灌流後72時間までの観察時間内に胆汁中 ET-1 濃度が虚血前値まで改善することはなかったが、1群および2群では、観察時間中に有意な減少は認められなかった。免疫組織細胞化学染色法を用いた検討では、中心静脈および門脈領域における ET-1 の発現は1群、2群に比べ3群でより強発現であったが、胆管領域における発現は、1群、2群に比べ3群でより微弱であった。

【結語】ET-1 は虚血再灌流傷害の程度に依存して傷害を受けた血管内皮細胞から直接 SHVC に放出されると考えられた。反対に、ET-1 の胆汁中への排出は、虚血再灌流傷害の程度に依存して抑制されると考えられた。このような ET-1 排出の変化を捕らえることは、肝虚血再灌流傷害の診断に有用であると考えられた。

### 3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究では、ラット肝虚血再灌流モデルを用いて、再灌流後の血中および胆汁中のエンドセリン-1 を経時的に測定し、その変化を検討している。得られた研究結果は、肝移植後の移植片不全を診断する上で有意義であると考えられ、国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。