The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	虚血肝細胞傷害に対するprostaglandin I2 (PG I2)の細胞保護作用
Author(s)	Sikujara, Osman
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33312
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【14】

氏名・(本籍)	Sikujara, Osman（シクハラ オスマン）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5987 号
学位授与の日付	昭和58年3月25日
学位授与の要件	医学研究科 外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**虚血肝細胞傷害に対するprostaglandin I_2（PG I_2）の細胞保護作用**
論文審査委員	(主査) 教授 神前 五郎 (副査) 教授 田川 邦夫 教授 川島 康生

論文内容の要旨

〔目　的〕

Prostaglandin I_2 (PG I_2)は主に血管内皮細胞で産生されるarachidonic acidの代謝産物である。その生物学的活性は非常に多岐にわたることがわかっているが，代表的な作用は血小板凝集抑制と，血管拡張とである。この他に最近ではlysosomal membraneのstabilizer としての働きがあることが報告されている。一方，肝臓は虚血に非常に弱い臓器であり，肝外科領域のみならず移植外科領域においても，虚血肝傷害の予防ならびにその対策は極めて重要な課題である。そこで著者はPG I_2が虚血肝細胞傷害に対して保護作用を持つか否かを検討し，次に細胞保護作用のメカニズムについて検討した。

〔材料及び方法〕

体重220—280gのオスのWistarラットをエーテル麻酔下で開腹し，肝のskeletonizationの後，脾静脈と頸静脈との間にsilastic tubeで体外シャントを造設した。100U/kgのヘパリン投与後，portal triadを肝門部で遮断し，肝の完全阻血を行った。60分，75分または90分の阻血後，肝血流を再開し，腹腔内に抗生物質を投与し，閉腹した。実験群には肝阻血60分前から阻血開始直前まで0.2M glycine buffer (pH 10.5) に溶解した PG I_2 を350 ng/kg/分の速度で尾静脈に持続投与した。対照群にはbufferのみを同様に投与した。術後7日以上の生存でラットの永久生存とし，動物の生存率を比較した。

肝阻血75分後血流を再開し，その60分後に肝の生検を行い，肝の傷害の程度を光顕，ならびに電顕的に検討した。また阻血前，阻血時，阻血解除60分時に肝組織を採取し，そのadenosine triphos-

sphate (ATP), adenosine 3′, 5′- cyclic monophosphate (cAMP), guanosine 3′, 5′-cyclic monophosphate (cGMP) 量を測定した。ATP量の測定はBoehringer-Mannheim kitを，cAMP, cGMP量の測定はYamasa kitを用いて行った。

〔結　　果〕

60分肝阻血ラットの生存率はPG I_2投与群，対照群ともに高く，両群の間に差はなかった。しかし肝阻血時間を75分に延長すると，対照群では16匹中4匹（25%）が生存したにとどまったが，PG I_2投与群では15匹中10匹（67%）が永久生存した。PG I_2投与により生存率が有意（$P<0.03$）に改善することがわかった。対照群の90分肝阻血ラットは全例死亡したが，PG I_2投与群では11匹中2匹が生存した。

生存率で有意差のみられた75分肝阻血ラットで，肝の電顕的検索を行った結果，対照群では，細胞膜の不明瞭化，mitochondriaの膨化，cristaeの拡大，endoplasmic reticulum（E. R.）の膨化，lysosomeの数の増加，lysosome内のvacuoleの出現等が認められた。これに対し，PG I_2投与群ではE. R.のやや膨化傾向をみるだけで，正常肝像と殆ど差が認められなかった。

阻血前の肝組織中のATP量をみると，対照群9.9±0.8μmol/g dry weight，PG I_2投与群9.9±0.9μmol/gでPG I_2投与の影響はなかった。75分阻血肝のATP量は対照群で0.6±0.4μmol/g，PG I_2投与群で1.6±0.8μmol/gと両群とも急速に減少した。一旦減少したATP量は両群とも血流再開とともに再び増加した。しかし，PG I_2投与群の血流再開60分でのATP量は5.4±1.1μmol/gと増加したのに対して，対象群のそれは3.0±0.6μmol/gにとどまった（$P<0.001$）。

PG I_2投与群の阻血前のcAMP値は3.6±0.5nmol/g・dry weightで，対照群の1.6±0.3n mol/gに比して高値（$P<0.001$）を示した。しかしその値は75分の阻血で1.0±0.2nmol/gと急速に減少し，血流再開後でも対照群と同様有意の上昇は認められなかった。阻血前の肝組織中のcGMPはcAMPと同様PG I_2投与で30±4 pmol/g・dry weightから36±3 pmol/gと有意に上昇した。続く肝阻血によりその値は減少して24±4 pmol/gとなったが，これは対照群の19±3 pmol/gに比して有意に高値であった。阻血解除60分の対照群，PG I_2投与群の値はそれぞれ21±2 pmol/g，26±9 pmol/gでPG I_2投与群に高値を認めたが，統計学的には有意でなかった。

〔総　　括〕

ラットを用いた虚血肝細胞傷害の実験モデルにおいて，PG I_2投与の効果を検討した結果，350ng/kg/分の速度で静脈内に1時間持続投与すると，ラットの生存率は有意に向上することが明らかとなった。同時にPG I_2により，阻血肝の微細構造がほぼ正常に保たれること，また血流再開後の肝でのATP合成が促進されることを認め，生存率との間に高い相関性を認めた。

また肝組織中のcAMPとcGMP値はPG I_2投与により有意に上昇すること，特にcGMPは阻血時，阻血解除後を通じて対照群より高値を持続することが明らかとなった。

近年，種々の細胞傷害モデルにおいてCa^{++}が傷害の進行に非常に重要な役割を果していることがわかってきている。cAMPは細胞質内のCa^{++}濃度を低下させ，Ca^{++}依存性の反応を抑制することが報告されている。しかしcGMPでは明らかでないが，同様な機構があると考えられる。従って，本研

究でのPG I_2の細胞保護作用はPG I_2の直接作用ではなくて，cAMP，cGMPを介してCa^{++}代謝に影響し，間接的に細胞傷害の進行を抑制したものと推論された。

論文の審査結果の要旨

本論文は，肝臓移植における肝保存で不可避な肝阻血に関する基礎的研究を行ったものである。

ラットの阻血肝実験において，prostaglandin I_2を前投与することにより，75分阻血時のラットの生存率を上昇せしめることに成功した。この事実はエネルギー代謝面，ならびに電顕的にも裏付けられた。このメカニズムとしてprostaglandin I_2投与で，肝組織中で上昇したcyclic AMP およびcyclic GMPによって惹起される可能性を示した。

本研究は，臨床の肝臓保存法への応用が可能であり，今後の肝移植成績の向上に連なるものであろう。