The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	犬屍体肝移植に関する研究 : Coenzyme Q10前投与による屍体肝保護効果
Author(s)	豊嶋, 國彦
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33670
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

【28】

氏名・（本籍）	豊嶋國彦（とよしまくにひこ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6113 号
学位授与の日付	昭和58年6月1日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**犬屍体肝移植に関する研究** **— Coenzyme Q_{10}前投与による屍体肝保護効果 —**
論文審査委員	（主査） 教授 川島 康生 （副査） 教授 田川 邦夫　教授 和田 博

論文内容の要旨

（目　的）

肝臓移植症例は欧米においてすでに400を越えている。しかし我国においては，脳死が法的に認められておらず，donor肝は屍体より採取せざるを得ない。しかし肝臓はanoxiaに非常に脆弱であるので，屍体肝移植においては何らかの手段を構じて肝臓を保護しなければならない。Coenzyme Q_{10}（CoQ_{10}）は生体内における電子伝達機構に関与するキノンで，ミトコンドリアにおけるATPの産生に重要な物質である。最近CoQ_{10}が，虚血性心疾患に対して治療効果があるという報告がなされている。そこで著者は，CoQ_{10}が肝のanoxiaに対して細胞保護作用があるかどうかを検索し，ついで屍体肝移植に応用を試みた。

（材料及び方法）

実験はすべて体重7.2～13.6 kgの雑種成犬を用いた。

肝阻血実験はthiopental麻酔で肝をskeletonizeし，ヘパリン投与後脾静脈と頸静脈との間に外シャントを造設し，肝部門でportal triadを60分，75分，90分間遮断した。実験群は肝阻血60分前にCoQ_{10}（5 mg／kg）を静注し，対照群はCoQ_{10}溶解液を同容量静注した。両群間で生存率を比較しその差が認められた75分肝阻血犬において，①血清生化学的所見，②肝組織学的所見，③阻血前・後の肝組織ATP量とenergy charge，④肝組織内CoQ_{10}含有量について検討した。

屍体肝移植実験は以下の方法で行った。まずdonorにCoQ_{10}（5 mg／kg），あるいはCoQ_{10}溶解液を静注し，1時間後にthiopentalを静注して屠殺した。心停止30分後に門脈及び肝動脈より冷乳酸加リンゲル液を灌流し肝を摘出した。移植はcuff methodで同所性に行った。移植後，免疫抑制剤として

azathioprine , methylprednisolone を投与した。

（結　　果）

75分肝阻血犬の３日以上の生存率は，対照群で10例中全例が死亡し０％であったのに対して，CoQ_{10} 投与群は11例中７例生存し，63.6 ％であった（ $p < 0.01$）。しかし，阻血時間を90分に延長すると両群とも生存率は０％となり CoQ_{10} 投与の効果はもはや認められなかった。血清生化学的所見は，CoQ_{10} 投与群，対照群とも GOT，m－GOT，GPT などは高値を示し両群間に有意差を認めなかった。肝組織像は，CoQ_{10} 投与群ではほぼ正常の構造を保ったものが多かったが，対照群では sinusoid の拡大と細胞構築の強度の乱れが見られた。肝組織ＡＴＰ量の変化を見ると，対照群では 8.7 ± 1.4 μmol ／g dry wt. の前値から阻血により 1.1 ± 1.0 へと急速に低下し，阻血解除60分，120分後の値もそれぞれ 1.9 ± 1.1，1.8 ± 0.6 と低下したまゝであった。CoQ_{10} 投与群では阻血前値 8.2 ± 1.0 が阻血により 1.6 ± 0.3 と低下したが阻血解除60分，120分後それぞれ 4.2 ± 1.2，4.0 ± 1.3 と ATP の再生成が見られた。75分阻血後の CoQ_{10} 投与群，対照群の energy charge は阻血前 0.8 ± 0.01，0.78 ± 0.05 からそれぞれ，0.43 ± 0.05，0.36 ± 0.05，0.36 ± 0.13 と低下した。しかしそれらの値は阻血解除60分後に CoQ_{10} 投与群 0.75 ± 0.03，対照群 0.50 ± 0.08 と CoQ_{10} 投与群で energy charge の有意の改善が見られた。

なお CoQ_{10} 静脈内投与後肝組織 CoQ_{10} 含有量は増加し，投与後60分で投与前値の約２倍となり投与 CoQ_{10} が肝組織内に移行することを認めた。

以上肝阻血実験の成績から，CoQ_{10} が阻血肝に対して肝保護作用があることが明らかとなった。そこで屍体肝移植に応用しうると考え移植実験を行った。肝移植犬の３日以上の生存率は，新鮮肝移植群で80％（８／ 10），CoQ_{10} 投与屍体肝移植群で60％（６／10），CoQ_{10} 非投与屍体肝移植で10％（１／10）であった。CoQ_{10} 投与屍体肝移植９日目死亡例の肝光顕像を見ると，軽度の細胞壊死，索構造の乱れを認めるも，viable な細胞構造を保っていた。しかし新鮮肝移植例に比べると障害の程度は強く，又血清化学的所見でも，CoQ_{10} 投与屍体肝移植群は新鮮肝移植群に比べると初期の障害が強く，CoQ_{10} 投与による細胞保護作用が不十分であることがうかがえる。

（総　　括）

CoQ_{10} 前投与により，75分肝阻血犬ならびに屍体肝移植犬に対する延命効果は大であった。CoQ_{10} の阻血肝に対する細胞保護作用は，阻血解除後のＡＴＰ再生成を促し，肝細胞の機能的予備能を反映する energy charge を回復せしめるためと考えられる。

論文の審査結果の要旨

わが国において，肝移植を行うには，屍体肝の利用を可能ならしめねばならないが，肝は酸素欠乏に極めて弱いので，その試みは全くなされていない。一方阻血臓器に対する Coenzyme Q_{10} の保護効果として，ヒトの虚血性心疾患に対する有効性が報告されている。

本論文は大動物（イヌ）において，Coenzyme Q_{10}が肝阻血時の肝保護に，また温阻血下の肝移植，すなわち屍体肝移植に対して有効であることを実証したものである。

将来の屍体肝移植実施へ向けての第一歩として高く評価される。