



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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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）	とよ 豊	しま 嶋	くに 國	ひこ 彦		
学 位 の 種 類	医	学	博	士		
学 位 記 番 号	第	6	1	1	3	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 Q₁₀ (CoQ₁₀) 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 CoQ₁₀ 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、CoQ₁₀ 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 CoQ₁₀ (5 mg/kg) を静注し、対照群は CoQ₁₀ 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 CoQ₁₀ 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 CoQ₁₀ (5 mg/kg)、あるいは CoQ₁₀ 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、CoQ₁₀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 CoQ₁₀ 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、CoQ₁₀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、CoQ₁₀ 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 $8.7 \pm 1.4 \mu\text{mol/g dry wt.}$ 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 と低下したものであった。CoQ₁₀ 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 CoQ₁₀ 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 CoQ₁₀ 投与群 0.75 ± 0.03 , 対照群 0.50 ± 0.08 と CoQ₁₀ 投与群で energy charge の有意の改善が見られた。

なお CoQ₁₀ 静脈内投与後肝組織 CoQ₁₀ 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 CoQ₁₀ 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、CoQ₁₀ 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ようと考え移植実験を行った。肝移植犬の3日以上生存率は、新鮮肝移植群で80% (8/10), CoQ₁₀ 投与屍体肝移植群で60% (6/10), CoQ₁₀ 非投与屍体肝移植で10% (1/10) であった。CoQ₁₀ 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、又血清生化学的所見でも、CoQ₁₀ 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、CoQ₁₀ 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)

CoQ₁₀ 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。CoQ₁₀ 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 Q₁₀ 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 Q₁₀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。