



Title	肝小葉内酸素消費heterogeneityの成因に関する一考察
Author(s)	目連, 晴哉
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35570
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 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

氏名・(本籍)	目 連 晴 哉
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7386 号
学位授与の日付	昭和61年7月3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	肝小葉内酸素消費 heterogeneity の成因に関する一考察
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信
	(副査) 教授 田川 邦夫 教授 和田 博

論文内容の要旨

[目的]

肝小葉内の門脈域及び中心静脈域では、その酵素含有量や細胞内構造に於て異なる事はよく知られている。また種々の肝細胞障害の発生も肝小葉内で必ずしも一様ではなく、この一因として肝小葉内の肝細胞機能の heterogeneity が推察されている。最近、松村らは微小酸素電極を用いて肝酸素消費量にも肝小葉内 heterogeneity が存在する事を報告した。そこで、今回微小酸素電極を用いて灌流肝の門脈域、中心静脈域における肝局所酸素消費と酸素濃度との関連、およびアラキドン酸、プロスタグランディンの影響を検討し heterogeneity を来す成因について考察した。

[方法]

180-270gのSD系雌性ラットを用い、門脈域と中心静脈域の色彩差を強めるためにフェノバルビタールを飲水に溶解して(1mg/ml)1週間から2週間投与した。実験前24時間絶食したラットの肝は95%酸素、5%炭酸ガスを通気したKrebs-Henseleit液(pH7.4, 37°C)を用いたHb-free, nonrecirculation法にて灌流した。Anterograde-perfusionでは肝は門脈から灌流し、retorograde-perfusionでは逆に下大静脈から灌流した。肝局所酸素消費量の測定は以下のごとくおこなった。Jiらの方法に基づいて作成した微小酸素電極(先端径50-60 μ)マイクロマニピュレータを用いて肝表面の門脈域と中心静脈域に留置し肝局所酸素濃度を測定した。ポンプを停止し同時に流出路をクランプすることによって灌流を一時的に中断すると、局所の酸素濃度は局所の肝細胞による酸素消費のために低下し、この低下率および肝局所水分含量から肝局所酸素消費量を算出した。

[成績]

門脈から灌流した (anterograde) ラット肝の局所酸素濃度は、門脈域で $478 \pm 37 \mu\text{M}$ (mean \pm S E M), 中心静脈域で $203 \pm 21 \mu\text{M}$ であった。灌流を一時中断させると肝局所酸素濃度は直線的に低下し、その濃度が数十 μM 以下になると漸次ゆるやかになった。この酸素濃度の直線の変化から算出した肝局所酸素消費量は、門脈域で $137 \pm 8 \mu\text{mol/g/h}$, 中心静脈域で $59 \pm 5 \mu\text{mol/g/h}$ であった。一方灌流を肝静脈側からおこなうと (retrograde), 肝局所酸素濃度は中心静脈域で $565 \pm 20 \mu\text{M}$, 門脈域で $232 \pm 18 \mu\text{M}$ であり、肝局所酸素消費量は中心静脈域で $165 \pm 12 \mu\text{mol/g/h}$, 門脈域で $50 \pm 12 \mu\text{mol/g/h}$ と、共に逆転していた。マイクロマニピュレータを用いて微小酸素電極を数十 μm づつ移動させ門脈域中心部から中心静脈域中心部にかけて数点で測定をおこなうと、anterogradeの灌流, retrogradeの灌流共に肝局所酸素消費量は肝局所酸素濃度の高い上流側で高く、下流側に向かい酸素濃度が低下するのにともなって低下した。アラキドン酸 ($100 \mu\text{M}$) を注入すると、肝局所酸素消費量は下流側で有意に上昇したのに比べ、上流側では変化はみられなかった (上流側: 134 ± 6 vs 133 ± 6 , 下流側: 43 ± 6 vs $75 \pm 2 \mu\text{mol/g/h}$)。この効果は cyclooxygenase 及び lipoygenase を阻害する nordihydroguaiaretic acid (0.25mM) (NDGA) 及び cyclooxygenase の特異的阻害剤である indomethacin ($10 \mu\text{M}$) で阻害された。また $16, 16$ dimethylprostaglandin E_2 ($15 \mu\text{M}$) (dmPGE₂) を注入すると、アラキドン酸と同様、肝局所酸素消費量は下流側にのみ有意の上昇がみられた (上流側: 119 ± 11 vs 124 ± 10 , 下流側: 28 ± 4 vs $42 \pm 5 \mu\text{mol/g/h}$)。

[総括]

- 1) 肝局所酸素消費量は anterograde の灌流の場合、門脈域が中心静脈域に比べて高く、一方 retrograde に灌流方向を逆転すると中心静脈域が門脈域よりも高値を示した。肝局所酸素消費量はいずれの灌流方向でも、局所酸素濃度の高い上流側で高い値を示し、酸素濃度が下流側に向かって低下するに伴って低下した。このことから、肝局所酸素消費量は肝局所酸素濃度によって調節されていることが示唆された。
- 2) 灌流を一時中断した際の肝局所酸素濃度の変化は数十 μM 以上では直線的であり、この直線部分から算出した肝局所酸素消費量は大小は、灌流を中断する直前の局所酸素濃度によって決定されていると考えられた。このことから肝局所酸素消費量が酸素を基質とする直線的な調節ではなく、酸素によって間接的に調節されていることが示唆された。
- 3) アラキドン酸は下流側の酸素消費量を特異的に増加させた。この作用は NDGA および indomethacin で阻害され、さらに dmPGE₂ はアラキドン酸と同様、下流側の酸素消費量を特異的に増加させた。このことから肝小葉内酸素消費の酸素による間接的調節にアラキドン酸の代謝系、特に cyclooxygenase を介する系が関与していることが示唆された。

以上より、肝局所酸素濃度が局所酸素消費を間接的に調節しており、このことがラット灌流肝小葉内酸素消費 heterogeneity の成因の一つであることが明らかとなった。また酸素による間接的な酸素消費調節の機構にアラキドン酸の cyclooxygenase を介する代謝系が関与していることが示された。今回の結果から、肝小葉内酸素消費 heterogeneity が、肝の有する大きな予備能の解明に重要であり、また肝への酸素供給が肝の機能発現や肝障害の発生、進展に重要な役割を担っていることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

肝の各種代謝機能に肝小葉内 heterogeneity が存在することが最近注目されているが、肝酸素需給動態の面から heterogeneity を検討することはエネルギー代謝に依存した肝の機能発現や病態生理の解明に重要である。本論文は微小酸電極を用いてラット灌流肝の小葉内における局所酸素消費量と局所酸素濃度との関連を明らかにし、さらにアラキドン酸・プロスタグランディンの酸素消費 heterogeneity に対する影響の検討から肝酸素消費の小葉内 heterogeneity の成因にこれらの物質が関係していることを示唆したものである。