



Title	虚血肝の再灌流傷害に関する実験的研究：胆汁中 Glutathioneの意義
Author(s)	藤川，正博
Citation	大阪大学，1990，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37498
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

氏 名・(本籍)	ふじ 藤	かわ 川	まさ 正	ひろ 博
学 位 の 種 類	医	学	博	士
学 位 記 番 号	第	9 3 9 8	号	
学位授与の日付	平 成	2 年	11 月	6 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	虚血肝の再灌流傷害に関する実験的研究 － 胆汁中 Glutathione の意義 －			
論文審査委員	(主査) 教 授	川島 康生		
	(副査) 教 授	鎌田 武信	教 授	田川 邦夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

臓器移植や一時的血行遮断を伴う手術において、臓器の虚血中に無酸素下で進行する傷害以外に、最近では虚血後血流再開時に発生する活性酸素による過酸化傷害、いわゆる再灌流傷害が注目されている。しかし再灌流傷害は虚血中の傷害に引き続いて生じるため、再灌流時の活性酸素による過酸化傷害の程度は必ずしも明かではない。Glutathioneは肝細胞内に存在する天然の還元剤で、活性酸素の消去機構の中で重要な役割を果たしている。本研究は、虚血後再灌流時の肝ならびに胆汁中 glutathione 動態を観察し、活性酸素の一種である有機 hydroperoxide を投与した場合と対比することにより、再灌流時に発生する活性酸素の程度を評価しようとするものである。

〔方 法〕

1. 有機 hydroperoxide の一種である tertiary butyl hydroperoxide (t-BuOOH) を 0.02 mmol/kg 体重から 2 mmol/kg 体重ラット腹腔内に投与し、投与前後の胆汁中の還元型 (GSH) および酸化型 (GSSG) glutathione を定量した。
2. in situ ラット肝左葉虚血再灌流モデルを用い、虚血前および再灌流後の肝組織中と胆汁中の GSH, GSSG, 肝組織中の還元型 (NADPH) と酸化型 (NADP⁺) nicotinamide adenine dinucleotide phosphate および肝組織中の adenine nucleotides を定量した。温虚血時間は 10 分および 30 分とし、血流再開後 30 分まで観察した。測定はそれぞれ高速液体クロマトグラフィーで行った。

[成績ならびに考察]

1. t-BuOOH投与モデルでは、投与後0 - 10分の胆汁中のGSSG濃度はt-BuOOHの投与量に応じて増加した。t-BuOOH投与量が1 mmol/kg体重以下では胆汁中のGSSG濃度は10 - 20分後には再び投与前値に回復した。t-BuOOH投与量が1 mmol/kg体重以下では胆汁中のGSH濃度はほぼ一定であった。0.1 mmol/kg体重以下の少量のt-BuOOHを投与した場合でも胆汁中GSSG/GSH比はt-BuOOHの投与量に応じて上昇した。
2. 虚血肝再灌流モデルでは、10分虚血群、30分虚血群ともに、肝組織中のATP量は虚血により減少し、血流を再開すると回復した。虚血中および血流再開後の肝組織中GSH量は、両群とも有意な変化を示さなかった。肝組織中GSSG量は10分虚血群では有意な変化を示さなかったが、30分虚血群では血流再開3分後に虚血前値と比べ有意な上昇が見られた。GSSGの還元系である肝組織中のNADPH/[NADPH+NADP+]比は、両群とも再灌流時に有意な変化を示さなかった。すなわち、肝組織中でNADPHが酸化されて減少するほど、再灌流時に生じるGSSGは大量ではないと考えられる。胆汁中GSH濃度は、両群とも再灌流時に低下し、虚血中停止していた胆汁流量の回復とともに増加した。胆汁中GSSG濃度は虚血前後で有意な変化は認められなかった。30分虚血群における再灌流後0 - 10分の胆汁中GSSG/GSH比をt-BuOOH投与モデルと対比すると、約0.07 mmol/kg体重のt-BuOOH腹腔内投与に相当した。

[総括]

1. t-BuOOH腹腔内投与量が1 mmol/kg体重以下の場合、胆汁中GSSG濃度の増加は一過性であった。また、0.1 mmol/kg体重以下の少量投与でも、胆汁中のGSSG/GSH比は投与量に応じて上昇した。
 2. 肝組織中のGSSG量は、30分虚血群では血流再開後早期に一過性に増加した。
 3. 胆汁中GSSG/GSH比は、30分虚血群で血流再開後早期に有意に上昇した。
 4. 胆汁中GSSG/GSH比から推測される30分虚血群での肝細胞内活性酸素発生量は、約0.07 mmol/kg体重のt-BuOOH腹腔内投与に相当した。
- 以上より、温虚血時間が30分以内の場合、再灌流時に肝細胞内で発生する活性酸素量は、ラット正常肝細胞内の防御機構により処理される範囲内であると推察された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ラット虚血肝再灌流時の肝ならびに胆汁中の glutathione の動態を観察し、tertiary butyl hydroperoxide (t-BuOOH) 腹腔内投与時に肝に発生する活性酸素が処理される過程に観察される glutathione 動態と対比することにより、肝に発生する活性酸素量を推測せんとしている。その結果、30分虚血後再灌流3分後には肝の酸化型 glutathione (GSSG) 量は一過性に増加し、

胆汁中の酸化型 / 還元型 glutathione 比 (GSSG / GSH) が上昇することを観察している。また、胆汁中GSSG / GSHの実測値より推算される肝細胞内活性酸素発生量は0.07 mmol/kg体重の t-BuOOH腹腔内投与時に生ずる活性酸素量に相当するとしている。