

Title	Protective Effect of Platelet-Activating Factor-Antagonist on Ischemia-Induced Liver Injury in Rats
Author(s)	王, 國新
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38164
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	おう くに しん 王 國 新
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 10672 号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	Protective Effect of Platelet-Activating Factor-Antagonist on Ischemia-Induced Liver Injury in Rats (ラット虚血性肝障害における PAF-antagonist (血小板活性化因子 拮抗剤) の細胞保護効果に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 森 武貞 (副査) 教授 鎌田 武信 教授 田川 邦夫

論文内容の要旨

(目 的)

肝臓は虚血により障害をうけやすい臓器の一つである。虚血肝障害の発生機序を解明し、虚血から肝細胞を保護することは、肝臓外科における重要な課題となっている。虚血による臓器障害のメカニズムについては多くの研究がなされてきたが、十分に解明されたとは言いがたい。近年、炎症反応の chemical mediator である血小板活性化因子 (PAF) が虚血による臓器障害との関連において注目されている。そこで本研究では、ラット部分肝虚血の実験モデルを作成し、PAF 拮抗剤である CV-6209 の肝細胞保護効果を検討することにより、虚血肝障害における PAF の役割を明らかにすることを目的とした。

(方 法)

実験には生後7-8週の体重200-230gの雄性Wistarラットを用いた。エーテル麻酔下に開腹し、シリコンチューブを総胆管内に挿入した。肝の左外側葉と内側葉に流入する脈管をクランプし、約68%の部分肝虚血のモデルを作成した。血流遮断時間は30分、60分、90分とした。PAF拮抗剤としてはCV-6209(以下CVと略す)を用いた。投与方法は血流遮断直前あるいは血流遮断解除直前に静脈内に投与した。投与量としては、0.003mg/kg, 0.03mg/kg, 0.3mg/kg, 3mg/kgを用いた。肝障害の指標としては、虚血肝葉からの胆汁産生量(ml/hr)と血清中のAST(IU/L), LDH(IU/L)と肝組織アデニンヌグレチオド(n mole/mg dry weight)を測定し、energy charge(以下ECと略す)を算出した。データはすべてmean±SDで示した。

(結 果)

約68%の正常肝(N=8)の胆汁産生量は 0.42 ± 0.08 (ml/hr)であった。30分間の肝虚血では、虚血解除後15分、30分、60分目の胆汁産生量は、CV(3mg/kg)投与群(N=5) 0.19 ± 0.07 , 0.26 ± 0.06 , 0.30 ± 0.08 (ml/hr)で対照群との間に有意差を認めなかった。しかし、60分間の肝虚血では、虚血解除後15分、30分、60分目の胆汁産生量は対照群(N=8)の 0.02 ± 0.02 , 0.05 ± 0.02 , 0.09 ± 0.05 (ml/hr)に対し、CV群(N=10)では 0.14 ± 0.04 , 0.17 ± 0.07 , 0.21 ± 0.05 (ml/hr)と有意に(P<0.01)高値を示した。90分間の肝虚血においても、CV群で有意に高値を示した。正常(N=8)の組織ATP量及びECはそれぞれ 9.0 ± 0.4 , 0.87 ± 0.01 であった。60分間の肝虚血後、血流遮断解除後30分、60分の肝組織ATP量とECはCV投与群と対照群の間に有意差は無かったが、虚血解除120分後の肝組織ATP量とECは、CV群(N=4)の 3.9 ± 0.9 , 0.61 ± 0.02 で、対照群(N=4)の 1.7 ± 0.8 , $0.46 \pm$

0.08 に対して有意に回復していた。血流遮断解除後 120 分の血清中の AST と LDH は CV 投与群では非投与群よりも低値を示した。

CV の投与量については、血流遮断解除後の胆汁産生量は各群間に有意差を認め、dose-dependency を示したが、1.0 mg/kg 以上の投与量では、血清中の AST と LDH は高値を示し、高濃度における肝障害の可能性が示唆された。

投与時期（血流遮断前投与あるいは血流遮断解除直前投与）についても、0.03mg, 0.3mg, 3.0mg の 1 回投与で検討した結果、血流遮断前に投与したとき、血流遮断解除直前投与に比べ、いずれの投与量においても有意に高値を示した。

（総括）

ラット部分肝虚血の実験モデルで、PAF 拮抗剤である CV-6209 を静脈内に投与したとき、CV-6209 は、虚血時に著明な肝細胞保護効果を示すことが明らかとなった。CV-6209 の投与については至適量があり、投与時期も重要であった。以上より、CV-6209 は虚血から肝細胞を保護する上に有用な薬剤であった。CV-6209 は PAF の receptor antagonist であることより、虚血による肝障害の機序に PAF が関与していると推測された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、ラット部分肝虚血及び体外肝灌流モデルを作成し、PAF 拮抗剤を用いて虚血肝障害における PAF の役割を検討したものである。CV-6209 の投与条件について検討し、CV-6209 が虚血時に著明な肝細胞保護効果を示すことを明らかにした。CV-6209 の投与量には至適量があり、増量することによって肝障害性を認めた。また投与時期としては虚血前投与において効果を認めた。CV-6209 は PAF の受容体での特異的な拮抗剤であることにより、虚血による肝障害の機序に PAF が関与していることが推測された。

これらは、虚血肝障害に関する研究のみならず、肝切除や肝移植を行う肝臓外科領域において非常に有用な知見であり、学位に値するものと考えられる。