The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Biliary Interleukin 6 Levels as Indicators of Hepatic Allograft Rejection in Rats
Author(s)	東野, 健
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38298
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

【 69 】

氏　　名	東（とう）　野（の）　健（たけし）
博士の専攻分野の名称	博　士　（医　学）
学 位 記 番 号	第　1 0 4 8 4　号
学位授与年月日	平成 4 年 12 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Biliary Interleukin 6 Levels as Indicators of Hepatic Allograft Rejection in Rats （ラット肝移植における拒絶反応の指標としての胆汁中 IL-6値の意義）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教 授　森　武貞 （副査） 教 授　鎌田　武信　　教 授　平野　俊夫

論 文 内 容 の 要 旨

［目　的］

近年，新しい免疫抑制剤の開発に伴って肝移植の成績は大きく向上した。しかし，拒絶反応は依然として臓器移植の最大の問題点として残っている。拒絶反応の診断は臨床所見や肝機能検査，さらに肝生検などによりなされているが，早期に診断することは必ずしも容易ではない。そこで，安全で繰り返し施行できる診断法の開発が望まれる。本研究は，ラット肝移植モデルを用いて，術後の胆汁中並びに血清中 interleukin 6（IL-6）値を測定し，拒絶反応との関連について検討を加えたものである。

［方　法］

ACI（$RT1^a$）系ラットをドナー，LEW($RT1^l$）系ラットをレシピエントとして同種移植（allograft 群，n＝30）を行った。同系移植（isograft 群，n＝16）は LEW 系ラット間で行った。肝移植は Kamada らの方法に準じて同所性に行った。肝上部下大静脈の吻合は二点支持による連続縫合で，肝下部下大静脈および門脈の吻合は cuff 法で行った。胆管は silastic tube を stent tube としてドナー，レシピエントの胆管内に挿入して再建した。心移植は Ono and Lindsey 法に従って腹腔内に異所性で行った。肝移植後1，2，3，4，5及び7日目にレシピエントをエーテル麻酔下で再開腹し，胆管内 tube 遠位端より鈍針を挿入して60分間胆汁を採取した。その後動物は犠牲死させ，肝組織を採取した。また一部の動物は胆汁は採取せず連日採血を行った。IL-6活性は IL-6依存性の細胞株（MH60BSF2）を用いたバイオアッセイ法にて測定した。拒絶反応の程度は Williams らに従って組織学的に以下のように5段階に分類した。Grade 0（G0）：拒絶反応を認めない。Grade 0-1（G0-1）：門脈域への細胞浸潤を軽度認めるが，血管炎，胆管炎は認めず拒絶反応とは診断し得ない。Grade 1（G1）：門脈域への細胞浸潤及び血管炎，胆管炎を軽度認める。Grade 2（G2）：より強い細胞浸潤及び肝実質の focal necrosis を認める。Grade 3（G3）：門脈域及び肝実質への著明な細胞浸潤を認め，bridging necrosis を伴う。

［成　績］

1）移植成績（グラフト生着日数）

移植ラットの生存日数はallograft群では10.0±1.3（mean±SD）日であり，全例拒絶反応で死亡した。Isograft群は全例100日以上生存した。

2） 血清中IL-6値の変化

Isograft群では術後1日目に全例2.0u／ml以上の高値を示したが，その後2，3日で正常域（0.5±0.2u／ml）にまで低下し，以後低値を維持した。一方，allograft群では術後1日目にはisograftと同様に高値（1.6u／ml）を示したが，その後の変化はレシピエント間で異なり一定した傾向は認めなかった。

3） 胆汁中IL-6値の変化

Isograft群では術後12時間目に14.1±0.1u／mlと高値を示したが，術後1，2，3，4，7日目は低値（1.0±0.5u／ml）で推移した。なお，正常ラット（n＝10）の胆汁中IL-6値は0.6u／ml未満であった。一方，allograft群では術後1日目には21.5±5.1u／mlと高値を示したが，術後2日目には3.3±1.8u／mlまで下降した。その後，3日目（5.0±2.2u／ml），4日目（13.6±8.4u／ml），5日目（17.8±14.2u／ml）と次第に上昇した。しかし，7日目には逆に低値を示した（＜0.6u／ml）。術後3日目以降の胆汁中IL-6値を組織学的な拒絶反応の程度に従って区分してみると，G0-1群とG1群の胆汁中IL-6値はそれぞれ3.0±0.5及び6.6±0.6u／mlと有意な差（$p<0.01$）を認めた。拒絶反応が進行するG2群における胆汁中IL-6値は19.3±7.8u／mlとさらに高値を示したが，胆汁流出量が極めて低下するG3群においては逆に2.0u／ml未満の低い値を示した。なお，G0-1及びG1群間では胆汁流出量及び生化学検査において有意な差を認めなかった（胆汁流出量：0.40±0.00及び0.41±0.02ml／hr，総ビリルビン値：0.2±0.1及び0.2±0.0mg／dl，GOT：961±252及び756±171 IU／1，ALP：939±252及び751±196 IU／1）。

4） 肝移植後と心移植後の胆汁中IL-6値の比較

Allograft術後1日目の血清中および胆汁中IL-6値を肝移植後及び心移植後で比較すると，血清中IL-6値は両群とも全例2.0u／ml以上の高値を示したが，胆汁中IL-6値では肝移植後は全例15u／ml以上の高値を示したのに対し，心移植後は全例1.0u／ml未満の低値を示した。

［総　括］

1） ラット同種肝移植術後の血清中IL-6値は，術後1日目に高値を示したが，その後の変化は一定の特徴を示さず，拒絶反応の指標としての有用性は認めなかった。

2） 一方，胆汁中IL-6値は術後3日目以降に再上昇した。この上昇は，生化学検査や胆汁流出量では未だ変化がなく，組織学的にのみ拒絶反応が指摘し得る時期より認められた。また，拒絶反応が進行すると胆汁中IL-6値はさらに上昇するが，その末期においてはむしろ低値をとった。

3） 心移植後の胆汁中IL-6値との比較により，肝移植後の胆汁中IL-6値の上昇は血清中よりの受動的拡散によるものではなく，移植肝局所での反応を反映していると考えられた。

4） 従って，胆汁中IL-6値の測定は拒絶反応の診断およびその程度の把握に有用である。

論文審査の結果の要旨

本研究は，ラット肝移植後の胆汁中interleukin 6（IL-6）値を測定し，拒絶反応の進行との関連を検討したものである。その結果，胆汁中IL-6値は生化学検査では変化のみられない拒絶反応の初期に上昇を示し，拒絶反応が進行するとさらに上昇した。これらの変化は組織学的所見を良く反映した。また，心移植後の胆汁中IL-6値との比較により，肝移植後の胆汁中IL-6値の上昇は血清よりの受動的拡散によるのではなく，移植肝局所での反応を反映しているものと考えられた。これらの知見は，肝移植後の拒絶反応の安全で非侵襲的な診断法として胆汁中IL-6値が臨床応用される可能性を示したものであり，学位に値すると考えられる。