



Title	Vasoactive Effect of Endothelin-1 on Rat Liver in vivo
Author(s)	奥村, 重年
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39242">https://hdl.handle.net/11094/39242</a>
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	奥 村 重 年
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 4 4 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 6 年 5 月 19 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	Vasoactive Effect of Endothelin-1 on Rat Liver <i>in vivo</i> (エンドセリン-1のラット生体肝微小循環動態に及ぼす作用)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 鎌田 武信 (副査) 教 授 志賀 健 教 授 萩原 俊男

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

血管内皮細胞で合成、分泌される血管収縮ペプチドである ET (エンドセリン)-1 は血管トーネスの制御ならびに循環障害に起因する様々な臓器疾患の成立機序に深く関与していることが知られている。近年、ET-1が肝血管を収縮させ、グリコゲノリシスを起こすことが灌流肝実験において確かめられ、ラット肝臓の plasma membrane に高親和性の結合部位が存在することが明らかにされた。また、ET-1はアルコール、TGF- $\beta$ 、エンドトキシンおよび低酸素状態という様々な刺激により、肝臓の類洞内皮細胞または他の類洞壁細胞より遊離されることが知られている。更に、アルコールによる急性肝障害の原因である低酸素状態を引き起こす肝血管収縮に ET-1が関与していることも報告されており、ET-1が肝微小循環動態に対して生理学上ならびに病態生理学上重要な役割を担っていると考えられる。そこで、*in vivo* 肝微小循環動態評価システムを開発し、初めて *in vivo* における ET-1の肝微小循環動態に及ぼす作用を解明するために検討を行った。

#### [ 方 法 ]

ラットをペントバルビタール (35 mg/kg i.p.) 麻酔下に気管切開し、気道を確保した後、肝臓を露出し、生体顕微鏡にて肝小葉 Zone2 における肝類洞を観察し、肝微小循環動態のパラメータである類洞内血液の酸素飽和度、類洞内血球速度および類洞径を測定した。関心領域を直径 14  $\mu$ m に設定し、類洞から得られた 20 秒間の吸収スペクトラムを肝臓色素成分、酸素化血成分および脱酸素化血成分の 3 成分による分光分析を行うことにより類洞内血液の酸素飽和度を求め、更に同時にビデオ録画した顕微鏡像により 20 秒間の平均類洞内血球速度並びに 0 秒、10 秒および 20 秒の 3 時点での平均類洞径を血流速度解析装置を用いて測定した。なお、これら肝微小循環動態の測定は ET-1 投与 15 分前から投与 15 分後までは 2 分毎、以後 ET-1 投与 30 分後までは 5 分毎に実施した。

一方、全身血圧は頸動脈にカニュレーションし、圧トランスデューサーにて経時に測定し、門脈圧は下腸管膜静脈より挿入し、先端を門脈との合流点に固定したカニュラを施し、水マノメーターにてモニタリングを行った。また、肝障害の指標として s-LDH の測定を ET-1 投与 1 時間後に下大静脈より採血し、比色法にて行った。なお、ET-1 は

PBS に溶解し、30~1000 pmol/kg の用量範囲を 3ml/kg の容量で 1 分間かけて門脈内に留意したカニュラを用いて投与した。

#### [成 績]

ET-1 は 100 pmol/kg 以上の投与より速やかに門脈圧を上昇させ、数分後にはプラトーに達し、その作用は少なくとも 30 分間は持続した。また、その作用強度は投与用量に依存して増強し、コントロール値 (9.9 cmH<sub>2</sub>O) よりも 100 pmol/kg で 9%，300 pmol/kg で 23%，1000 pmol/kg で 28% の増加を示した。しかしながら、全身血圧は 1000 pmol/kg の ET-1 投与においても何等変化しなかった。

次に、肝微小循環動態についてみると類洞径は 100 pmol/kg 以上の ET-1 投与より速やかに減少し、その後 30 分間低値に留まった。また、その類洞径の減少の程度は用量依存的であり、100 pmol/kg でコントロール値 (9.56 μm) の 89%，300 pmol/kg で 93%，1000 pmol/kg で 81% まで減少した。類洞内血球速度は 100 pmol/kg の ET-1 投与で 25% の上昇を示したが、300 pmol/kg では変化はなくなり、1000 pmol/kg では約 50% 低下するという二相性の変化を示した（コントロール値：205 μm/sec）。一方、類洞内血液の酸素飽和度は 100 pmol/kg 以下の ET-1 投与では変化を示さなかったが、300 pmol/kg では 20% の減少、1000 pmol/kg では 60% 近い減少を示した（コントロール値：38.8%）。また、類洞径 (W) および類洞内血球速度 (V) によって算出した類洞内血流量の指標 [BF = π × (W/2)<sup>2</sup> × V] も用量依存的な減少を示し、類洞内血液の酸素飽和度の減少の程度と間に非常に高い相関が認められた。更に、肝細胞障害の指標である s-LDH 量は 300 pmol/kg 以上の ET-1 投与で有意に上昇したことを確認した。

#### [総 括]

ET-1 は生体肝類洞において収縮作用を発現し、肝微小循環動態に影響を及ぼすことを明らかにした。即ち、ET-1 は類洞を収縮させることにより肝細胞への酸素供給を低下させ、肝細胞障害を引き起こす可能性が示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

血管内皮細胞より分離精製された強力かつ持続的な血管平滑筋収縮活性を有するエンドセリン-1 (ET-1) は、灌流肝実験において門脈圧を亢進させること、アルコールによる急性肝障害の原因および虚血再灌流による肝細胞障害に関与していることが知られていた。しかしながら、ET-1 の *in vivo* での肝微小循環に及ぼす影響については未だ不明であった。本研究は *in vivo* 肝微小循環動態評価システムを用い、ET-1 の門脈内投与は門脈圧を亢進させることおよび生体肝類洞を収縮させ、単位時間当たりの類洞内血流量を低下させることを証明した。さらに、ET-1 の門脈内投与により類洞内血液の酸素飽和度が低下し、末梢血の LDH 活性が上昇することを明らかにした。以上の成績は、生体肝において ET-1 が類洞を収縮させることにより類洞内血流量を低下させ、肝細胞への酸素供給量を低下させた結果、肝細胞障害を引き起こす可能性を示唆している。

本研究は ET-1 の生体肝微小循環への影響を評価、検討し、肝細胞障害との関連を明らかにした点で病態生理学的かつ臨床的に意義ある業績であり、学位に値すると判断する。