

Title	Histamine Release from Pulmonary Mast Cells after Lung Transplantation in Rats
Author(s)	南, 正人
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/46356">http://hdl.handle.net/11094/46356</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

氏名	南 正 人
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 19696 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 28 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	Histamine Release from Pulmonary Mast Cells after Lung Transplantation in Rats (ラット肺移植後の肺肥満細胞からのヒスタミン遊離について)
論文審査委員	(主査) 教授 松田 暉 (副査) 教授 白倉 良太 教授 川瀬 一郎

### 論文内容の要旨

#### [ 背景 ]

実験的あるいは臨床同種臓器移植における拒絶反応の過程で尿中ヒスタミン排泄が増加したり、実験的同種皮膚移植後の脾臓や移植片でヒスタミン合成酵素の活性が上昇することが観察されている。ヒスタミンは強力な血管拡張作用を持つと同時に、多くのサイトカイン産生を調節することが知られる。肥満細胞はヒスタミンの主たる貯蔵部位で、種々の刺激にて活性化して脱顆粒しヒスタミンを始めとする mediator を放出する。近年、虚血・再灌流や拒絶反応において肥満細胞が活性化する可能性を示す報告が散見されるが、肺移植後急性期の肥満細胞の変化は明らかではない。

#### [ 目的 ]

肺移植後の急性期における虚血・再灌流や拒絶反応による移植肺の組織障害に肺の肥満細胞の活性化が関与する、との仮説に基づき、ラット同系・異系左肺移植モデルを用いて、肺移植後急性期の移植肺の肥満細胞の経日的変化について、形態的ならびに組織ヒスタミン含量の検討から明らかにする。

#### [ 対象ならびに方法 ]

雄性 Lewis (以下 LEW) ラットを移植肺ドナー (n=34)、非移植対照 (n=5)、シャム開胸 (n=4)、同系移植レシピエント (n=18) とした。雄性 brown Norway (以下 BN) ラットを異系移植レシピエント (n=16)、非移植対照 (n=4) とした。ラット肺移植はカフ法にて行い免疫抑制は行わなかった。同系移植ラットは術後 1、4、7、14 日目 (各 n=4、6、4、4)、異系移植ラットも同様に (各 n=4、4、4、4)、シャム開胸ラットは術後 4 日目 (n=4) に、また移植しない対照 LEW と BN ラットも犠牲死させた (各 n=5、4)。摘出した左肺から気管支長軸に垂直に切り出した一部をカルノア固定、パラフィン包埋でアルシャン青、サフラニン O で染色し、気管支ならびに周囲組織の肥満細胞を計数した。50 μm 毎 5 μm の薄切切片 5 枚で観察された総数で表した。一部は HE 染色で拒絶反応を ISHLT 分類 (A0-4) に従って grading した。また一部は湿乾重量比の算出、組織ヒスタミン含量定量 (HPLC) に供した。右肺は中葉を湿乾重量比の算出、上葉を組織ヒスタミン含量定量に供した。組織ヒスタミン含量は乾燥重量あたりの pmol で表した。データは平均±標準偏差とし、多群間の検定は分散分析、左右肺の対照に対する比率は paired t テストで、 $p < 0.05$  をもって有意とした。

#### [ 成績 ]

- (1)同系移植、異系移植、シャム開胸の手術時間は各  $68 \pm 7$ 、 $72 \pm 8$ 、 $68 \pm 2$  分であり差を認めなかった。虚血時間は同系移植、異系移植で各  $82 \pm 10$ 、 $79 \pm 9$  分と差を認めなかった。
- (2)異系移植において拒絶反応は1日目に grade A1、4日目に grade A2、7日目に grade A4 と進行した。14日目は凝固壊死と高度線維化の混在となった。
- (3)移植肺の肥満細胞数は、同系移植では4日目に  $144 \pm 30$  で対照 ( $238 \pm 47$ ) に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に低値、逆に14日目では  $417 \pm 89$  で有意 ( $p < 0.001$ ) に高値であった。一方、異系移植では7日目以降に低値となった(7日目:  $131 \pm 28$ 、 $p < 0.05$ ; 14日目:  $54 \pm 23$ 、 $p < 0.001$ )。同系移植と異系移植とは14日目に有意差 ( $p < 0.001$ ) を呈した。
- (4)移植肺の組織ヒスタミン含量 (pmol/mg dry weight) は、同系移植では4日目に  $111 \pm 21$  で対照 ( $251 \pm 30$ ) に比べ有意 ( $p < 0.05$ ) に低値、逆に14日目では  $491 \pm 159$  で有意 ( $p < 0.001$ ) に高値であった。一方、異系移植では1日目以降に有意に低値となった(1日目:  $122 \pm 21$ 、 $p < 0.05$ ; 4日目:  $87 \pm 7$ 、 $p < 0.05$ ; 7日目:  $38 \pm 12$ 、 $p < 0.005$ ; 14日目:  $29 \pm 12$ 、 $p < 0.001$ )。同系移植と異系移植とは7、14日目に有意差(7日目:  $p < 0.05$ ; 14日目:  $p < 0.001$ ) を呈した。
- (5)対側(右)肺の組織ヒスタミン含量 (pmol/mg dry weight) は、同系移植の14日目に  $208 \pm 37$  と対照 ( $152 \pm 12$ ) に比べて有意 ( $p < 0.05$ ) に高値であった以外は、同系、異系移植ともに対照と有意差を認めなかった。
- (6)移植肺組織ヒスタミン含量の対照に対する割合は、対側(右)肺組織ヒスタミン含量の対照に対する割合に比べて、同系移植の4、7日目、異系移植の1、4、7、14日目において有意に低値であった(各々  $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.05$ )。
- (7)シャム開胸後の左肺の組織ヒスタミン含量は4日目に  $292 \pm 35$  pmol/mg dry weight で、同系および異系移植の4日目の移植肺の組織ヒスタミン含量に比べ有意(各  $p < 0.005$ ) に高値であった。
- (8)移植肺の組織ヒスタミン含量は肥満細胞数と有意の正相関を示した。( $p < 0.001$ )

#### [ 総括 ]

同系移植後は移植肺の肥満細胞数、組織ヒスタミン含量ともに、対照と比し4日目に低値を示し、14日目には逆に高値を示した。異系移植後の移植肺では対照に比べて肥満細胞数は7日目で、ヒスタミン含量は1日目で低値となり、ともに以降は低値であった。一方、対側肺の組織ヒスタミン含量は同系移植後14日目に対照より高値になった以外は変化がみられなかった。4日目の組織ヒスタミン含量の低下はシャム開胸では認められなかった。

#### [ 結語 ]

肺移植における虚血・再灌流や拒絶反応に伴って生じる組織障害に、移植肺の肥満細胞からのヒスタミン遊離が関与する可能性が示された。

### 論文審査の結果の要旨

肺移植後の急性期における虚血・再灌流や拒絶反応による移植肺の組織障害に肺の肥満細胞の活性化が関与する、との仮説に基づき、ラット同系・異系左肺移植モデルを用いて、肺移植後急性期の移植肺の肥満細胞の経日的変化について、形態的ならびに組織ヒスタミン含量の検討から明らかにすることを目的とした研究である。同系移植 (LEW → LEW) 後は移植肺の肥満細胞数、組織ヒスタミン含量ともに、対照と比し4日目に低値を示し、14日目には逆に高値を示した。異系移植 (LEW → BN) 後の移植肺では対照に比べて肥満細胞数は7日目で、ヒスタミン含量は1日目で低値となり、ともに以降は低値であった。一方、対側肺の組織ヒスタミン含量は同系移植後14日目に対照より高値になった以外は変化がみられなかった。4日目の組織ヒスタミン含量の低下はシャム開胸では認められなかった。以上から、肺移植における虚血・再灌流や拒絶反応に伴って生じる組織障害に、移植肺の肥満細胞からのヒスタミン遊離が関与する可能性が示された。本研究は肺移植後の組織障害に関する今後の臨床ならびに研究の発展に寄与するものであり、博士(医学)の学位授与に値すると考えられる。