

堤 竜二 論文内容の要旨
主論文

**Selective suppression of initial cytokine response facilitates liver
regeneration after extensive hepatectomy in rats**

ラット大量肝切除後の残肝保護および肝再生における
初期サイトカイン抑制の効果

Hepatogastroenterology. 2004;51:701-4.

堤 竜二、蒲原行雄、江口 晋、東 尚、藤岡ひかる、奥平定之、矢永勝彦
兼松隆之

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：兼松隆之)

【緒言】

大量肝切除や肝予備能不良例に対する肝切除では術後肝不全に陥る危険性が高い。術後肝不全の発症には、切除による残肝予備能の低下に加え手術侵襲や感染が関与するが、その機序として門脈圧亢進や肝うっ血、腸管由来のエンドトキシンによって誘導されるTNF α やIL-1 β といった初期サイトカインが引き金となって生じる肝微小循環不全が重要である。

一方、大量肝切除後の肝再生にはIL-6が関与している。IL-6はTNF α やIL-1 β によって誘導され、抗炎症作用や肝再生作用をもつサイトカインであるが、我々はこれまでにIL-6の過剰な産生は肝再生を抑制すると報告してきた。TNF α やIL-1 β の発現抑制が可能であるなら、肝細胞障害抑制およびIL-6のdown regulationを介した肝再生促進効果が期待される。

TNF α とIL-1 β のdual inhibitorであるFR167653をラット致死的90%肝切除モデルにおいて使用し、その肝細胞保護効果と肝再生促進効果について検討した。

【対象と方法】

1. 動物； male Wistar rat (250～300g)
2. 90%肝切除モデル

このモデルは以下の特徴をもつ。

1. 24-48時間以内に死亡
2. 血中IL-6は高値かつ遷延する。
3. 術後6-12時間より肝特異的機能は低下する。凝固因子、血糖は保持。
4. 残存肝はDNA合成に入らない。
5. 残存肝の遺伝子発現は転写因子レベルで抑制される。

3. 群別

FR群 (n=15)；FR167653を術前1時間、術直後にそれぞれ10mg/kg

腹腔内投与

コントロール群 (n=15)；同様に生食を投与

4. 検討項目

- ① 生存率
- ② 肝機能評価；ALT、AST、LDH、血糖
- ③ サイトカインの動態；血中TNF α 、IL-6
- ④ 組織学的所見；術後48時間の残肝の組織学的所見
- ⑤ 肝再生効果の評価（術後48時間）；残肝重量、PCNA

【結果】

1. コントロール群では全例が48時間以内に死亡（平均生存期間：26.8 $\pm$ 4.3時間）したのに対しFR群では生存期間（76.4 $\pm$ 11.7時間）が有意に延長した(p=0.0014)。
2. 肝機能は、FR群で良好に保たれ、術後12時間後のALT値は有意に (p=0.015) 低値であった。また、肝不全兆候の1つである低血糖はFR群で有意に改善した(p=0.03)。
3. 血中TNF α 、IL-6値はFR群で有意に低下した(p=0.018, p=0.002)。
4. 残肝の組織学的所見ではコントロール群で著明な好中球浸潤、出血、高度な脂肪化を認めたのに対し、FR群ではこれらは軽減していた。
5. 残肝重量はFR群で有意に改善し、コントロール群の2倍以上であった。またPCNA陽性率はFR群で有意に改善し、良好な肝再生が示唆された。

【考察】

今回の検討では、大量肝切除ラットにおいてFR167653の腹腔内投与によりサイトカインカスケードの初期反応であるTNF α を抑制し、続くIL-6の過剰反応を制御することが示された。組織学的検討では残肝における好中球の浸潤と脂肪化がFR投与によって軽減したこと、また肝機能評価においても肝実質細胞障害を反映するALTが低値を示したことからFRの肝細胞保護効果が推測された。FRによるTNF α 抑制により血管接着因子の発現が抑えられ、好中球の浸潤、ひいては肝微小循環不全を回避したと考えられた。

我々はこれまで、ラット肝切除モデルにおいて70%肝切除ではIL-6の上昇によって肝再生が促進されるが、90%肝切除ではIL-6が異常高値を示し遷延することによって逆に肝再生が障害されることを報告してきた。本検討では、FR投与によってIL-6は術後6時間でピークとなりその後漸減することが示され、その結果、残肝重量やPCNA-labeling indexの検討においても肝再生は促進されることが示唆された。

サイトカインの相互作用は複雑で未解明な部分が多いが、サイトカインカスケードの起点となるTNF α の制御がラット致死的肝切除モデルにおいて肝不全を回避し肝再生を促すことが分かった。薬剤の副作用、投与経路などの工夫とともに各段階でのサイトカインの適切な抑制によって、致死的な術後肝不全の予防や肝切除許容量の拡大につながる可能性がある。