

湯澤浩之 論文内容の要旨

主論文

**Inhibitory Effects of Safe and Novel SOD Derivatives, Galactosylated-SOD,
on Hepatic Warm Ischemia/Reperfusion Injury in Pigs**

ブタ肝温阻再灌流障害に対するGalactosylated-SODの抑制効果
Hepatogastroenterology. 2005; 52:839-843.

湯澤浩之、藤岡ひかる、溝江昭彦、東 尚、古井純一郎、西川元也、橋田 充、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】

活性酸素などのフリーラジカルは、大量肝切除や肝移植に伴う肝阻血再灌流障害に大きく関わっている。SODは活性酸素を除去することで肝阻血再灌流障害を軽減するとの報告があるが、通常のSODは血中半減期が短い上に肝細胞に取り込まれにくいため効果が不十分である。

肝細胞にはガラクトース受容体が豊富に存在しており、ガラクトースで修飾されたSOD(Galactosylated-SOD)は肝細胞に多く取り込まれるとの報告がある。以前我々は、ラット肝移植モデルにおいてGalactosylated-SOD(Gal-SOD)がグラフト肝の阻血再灌流障害を軽減することを報告した。

今回は、大動物であるブタを用いた肝温阻血再灌流障害モデルでGal-SODの効果を検討した。

【対象と方法】

1. 動物; female pig (15~20kg)
2. 肝阻血再灌流モデル; 全身麻酔下に開腹し、肝十二指腸靭帯で門脈と固有肝動脈を45分間クランプした後、クランプ解除。
3. 群別; モデルに対する処置により、次の3群に分けた。
 - ①コントロール群 (n=5); 生理食塩水(10ml)を投与
 - ②SOD群 (n=5); SODを1万単位投与
 - ③Gal-SOD群 (n=5); Gal-SODを1万単位投与それぞれの薬剤は、経門脈的に投与した。
4. 検討項目
 - ① 肝機能評価; 以下の4項目を薬剤投与後12時間目まで経時的に測定した。
aspartate aminotransferase (AST)、clearance of total bile acid (CTBA)、
clearance of hyaluronic acid (CHA)、endothelin-1 (ET-1)

- ② 過酸化脂質 (LPO) ;再灌流30分後に肝組織を採取して測定
- ③ 組織学的所見;再灌流30分後の肝組織学的所見
- ④ 生存率

【結果】

1. ① ASTはGal-SOD群で100U/L以下を維持し、他の2群より有意に低値であった ($p<0.05$)。
 - ② CTBAはGal-SOD群では投与後30分で0.125まで低下した。
その後も他の2群より有意に低値を維持した($p<0.05$)。
 - ③ CHAはSOD群およびGal-SOD群では投与後1時間で1以下となった。
その後もコントロール群より有意に低値を維持した($p<0.05$)。
 - ④ ET-1はGal-SOD群で3.5pg/ml以下を維持し、他の2群より有意に低値であった ($p<0.05$)。
2. 再灌流30分後の肝組織中LPO(nmol/mg protein)はコントロール群1.25、SOD群0.75に対し、Gal-SOD群0.31で有意に低値であった($p<0.05$)。
3. 肝組織学的所見ではコントロール群とSOD群で著明な鬱血、肝細胞空胞化を認めたのに対し、Gal-SOD群ではこれらは軽度であった。
4. 術後7日目の生存率は、コントロール群60%、SOD群80%、Gal-SOD群100%であった。

【考察】

今回の検討では、ブタを用いた肝温阻血再灌流障害モデルにおいて肝細胞障害の指標であるASTとCTBAのみならず肝類洞内皮細胞障害の指標であるET-1とCHAは、Gal-SOD投与により有意に低値を示した。また、活性酸素による細胞障害の指標である肝組織中のLPOはGal-SOD投与により減少しており、肝細胞空胞化も軽度であった。以上より、肝細胞に取り込まれたGal-SODは活性酸素を除去することで、肝細胞のみならず肝類洞内皮細胞の温阻血再灌流障害をも軽減させると考えられた。またこのことから、肝細胞由来の活性酸素が肝温阻血再灌流障害の主原因である可能性が示唆された。

近年、活性酸素が細胞のアポトーシスを引き起こし細胞障害が惹起するとの報告やSODをトランスフェクトした肝類洞内皮細胞は再灌流後のアポトーシスが起こりにくいとの報告がある。肝細胞に取り込まれたGal-SODが活性酸素を除去することで肝細胞のアポトーシスを予防し細胞障害を軽減させる可能性が考えられるので、今後の検討課題である。

今回の検討の結論では、Gal-SODはブタ肝温阻血再灌流障害を抑制させ得る。臨床応用として、大量肝切除や肝移植時の阻血再灌流障害の抑制効果が期待される。