

濱田貴幸 論文内容の要旨

主論文

The effect of denervation on liver regeneration in partially hepatectomized rats
〈ラット肝部分切除に対する肝除神経の影響〉

濱田貴幸、江口 晋、矢永勝彦、犬尾浩之、山之内孝彰、蒲原行雄、
奥平定之、田島義証、兼松隆之

Journal of Surgical Research (in press)

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：兼松隆之教授)

【緒言】

肝部分切除後、残存肝は急速に再生するが、特に生体肝部分移植のグラフト肝の再生は切除残存肝に比して旺盛であることが報告されている。通常の肝部分切除と肝部分移植との大きな違いは、肝部分移植では門脈、肝静脈、肝動脈は再建されるが、肝に分布する神経は再建されない点にある。したがって、グラフト肝の旺盛な肝再生の機序としてグラフト肝に対する除神経状態の関与が考えられている。そこで今回、我々は肝臓の除神経が肝再生に及ぼす直接的な影響およびそのメカニズムについて検討した。

【対象と方法】

(実験1) 肝の除神経が正常肝に及ぼす影響

〈動物〉 雄性 Sprague-Dawley rat (週齢7、体重200-250g)

〈除神経操作〉 エーテル麻酔下に開腹し、顕微鏡下に肝門部で肝動脈、胆管、門脈の郭清を行い、phenol 塗布を追加した。また、迷走神経肝枝の選択的切断と肝上下部大静脈の遊離を行った。なお、対照群では肝 manipulation と肝動脈、胆管、門脈の遊離を行い、これに生食を塗布した。

〈実験群〉 除神経群 (n=5)

対照群 (n=5)

処置後1週間目に犠牲死

〈検討項目〉

1. 肝組織内 norepinephrine 含量 (HPLC 法)
2. 全肝血流比 (開腹直後を前値とした全肝血流比)

(実験2) 肝の除神経が肝再生に及ぼす影響

〈動物〉 雄性 Sprague-Dawley rat (週齢7、体重200-250g)

〈除神経および肝切除〉 実験1と同様に除神経操作を行い、除神経操作終了後20分後に Higgins and Anderson 法にて70%肝切除を加えた。

〈実験群〉 除神経群 (n=40)

対照群 (n=40)

肝切除後12, 24, 36, 48, 72, 120, 168時間後に犠牲死

〈検討項目〉

1. 肝重量体重比
2. PCNA Labeling Index (細胞1000個中のPCNA陽性細胞の数)

【結果】

(実験1)

1. 肝組織内 norepinephrine 含量は、除神経群 0.26 ± 0.05 ng/wt・g、対照群 10.3 ± 2.97 ng/wt・g と除神経群で著しく低下した ($p < 0.05$)。
2. 全肝血流比は除神経群 1.08 ± 0.05 、対照群 0.93 ± 0.03 と除神経群で有意に増大していた ($p < 0.05$)。

(実験2)

1. 肝重量体重比は除神経群 $3.77 \pm 0.11\%$ 、対照群 $3.4 \pm 0.34\%$ と1週間後除神経群で有意に増大していた ($p < 0.05$)。
2. PCNA Labeling Index は除神経群では24-36時間後も増強、48時間後にピークに達し、120時間後まで遷延しており、72hr後、除神経群 283 ± 30 、対照群 134 ± 12 、120hr後、除神経群 86 ± 10 、対照群 28 ± 3 と除神経群で有意に高値を呈した (72時間後、120時間後 $p < 0.05$)。

【考察】

実験1にて、除神経群の肝組織内ノルエピネフリン含量は対照群の肝組織内ノルエピネフリン含量の5%以下にまで減少しており、肝除神経モデルの妥当性が証明された。この肝除神経モデルにおいて肝部分切除後、肝重量体重比の増大を認めた。これはPCNA labeling indexが48時間後も高値を示したことより、再生活性が遷延していると考えられた。以上より、肝除神経後の肝部分切除では生体肝部分移植のグラフト肝の再生と同様に、肝再生が増強されることが明らかになった。そのメカニズムとしては、肝血流の神経支配欠如による肝血流量増大の関与が示唆された。また、本研究にて、部分肝移植においても肝血流増大が肝再生促進の一因となっていることが示唆された。本研究の結果より、肝除神経により肝再生を促進し、肝切除率の向上に寄与することが期待される。