

# 永吉 茂樹 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Metabolism for cyclosporin A during liver regeneration after partial hepatectomy in rats

肝部分切除後の肝再生期間におけるサイクロスポリンの代謝に関する研究

永吉茂樹、川下雄丈、江口 晋、蒲原行雄、高槻光寿、宮本俊吾、  
望月聡之、曾山明彦、渡海大隆、日高匡章、田島義証、兼松隆之

(World Journal of Gastroenterology, 14(41): 6355-6359, 2008)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻  
(主任指導教員：兼松 隆之 教授)

#### 【緒 言】

末期肝臓病患者に対する治療として、肝移植はすでに確立されたものである。しかし、ドナー（ドナー臓器）不足は依然極めて難しい問題として続いており、この問題に対処するために、本邦では生体肝移植(以下、LDLT)が発展してきた。しかし、脳死肝移植が全肝移植であるのに対し、LDLTは部分肝移植であることから術後に肝再生という過程を辿る。また移植後は、カルシニューリンインヒビター等の免疫抑制剤の投与が必須であるが、その血中濃度は不安定であることをしばしば臨床で経験する。今回我々は肝再生が代表的免疫抑制剤であるcyclosporin A（以下CyA）に与える影響、特に代謝動態の変化をラット70%肝切除モデルを用いて検討した。

#### 【対象と方法】

動物：7-8週齢、体重250-320gの雄性Sprague Dawleyラットを用いた。  
処置：全身麻酔下にHiggins & Anderson法にて70%肝切除術を施行した。  
群分け：第1群；水、第2群；5mg/kg CyA、第3群；10mg/kg CyAを手術直後から24h毎に経口投与させた。  
単開腹及び70%肝切除後の各群を1, 3, 7, 14日後（薬物最終投与から24h後）にそれぞれ5匹ずつ犠牲死させ、IVCから採血を行った後、残肝摘出を行った。

#### 検討項目：

- 1.採取した血液からCyAの血中濃度を測定した。

- 2.犠牲死させた各個体について、体重とその残肝重量の比から肝再生率を調べた。
- 3.RT-PCR法を用いて肝特異的遺伝子としてAlbumin(ALB), CYP3A2, GAPDHを測定した。
- 4.CyA投与による肝毒性の有無を調べるためALT, T-Bil値を測定した。

#### 【結 果】

- 1: CyAの血中濃度は術後3-7日で最高となり、その後徐々に低下した。肝切除群のCyA血中濃度は単開腹群のそれよりも有意に高値であった。CyA10mg群では明らかな有意差を認めなかった。
- 2: 観察期間中にCyA 5mg群は肝再生率を有意に増加させることはなかったが、CyA 10mg群の肝再生率は高く、特に7日目で有意に高値であった。
- 3: ALBは肝再生期間中、常時発現していたが、CyAの代謝酵素であるCYP3A2は術後14日目に減少認めた。
- 4: CyAの肝毒性の指標としてALT, T-Bilを測定したが、術後1日目でALTが上昇し、3-7日目で術前の値まで低下することに各群間の有意差は認められなかった。

#### 【考 察】

肝切除群のCyA血中濃度は単開腹群のそれよりも有意に高値で推移した。CyAは本来マイクロエマルジョンタイプで肝に吸収されるため、肝切除群ではその吸収量が低下するはずであり、血中濃度の上昇は代謝機能の低下を示していると思われた。またCyAはアザチオプリン等の他の免疫抑制剤使用時の報告と異なり、肝組織の働きを阻害することなく、肝再生反応を高めうることが示唆された。肝再生期間中、肝細胞のRNA合成は阻害されることなく、代謝酵素CYP3A2は肝再生初期から発現していた。

以上のことから、1. 肝再生期の代謝機能低下は肝切除に伴う残存組織量の不足、2. 再生が優先されることによる機能の不足であることが示唆された。

実際の LDLT の臨床においても部分肝からの再生という問題は共通するものである。LDLT 術後、免疫抑制剤の投与量は主にその血中濃度を測定した結果から微調整を行うものであり、個々の症例ごとに異なる病態が存在するが、本実験はその判断の一助となると思われた。