

宮崎健介 論文内容の要旨

主 論 文

The Impact of the Intra-Abdominal Space on Liver Regeneration After a Partial Hepatectomy in Rats.

(ラットにおける肝部分切除後の肝再生への腹腔内スペースの影響の検討)

宮崎健介 江口 晋 朝長哲生 猪熊孝実 濱崎幸司 山之内孝彰 高槻光寿
蒲原行雄 田島義証 兼松隆之

(Journal of Surgical Research in press)

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】

肝切除後における肝再生の誘因のひとつとして、shear stress (ずり応力) が提唱されている。shear stress とは、肝切除後の一過性の門脈血流の増加 (門脈圧の上昇) で血管壁に生じる応力であるが、shear stress を trigger として肝再生が開始することが報告されている。しかし逆に shear stress のない肝再生も存在する。例えば、多発性肝嚢胞に対する開窓術後の残肝再生は、スペース減少もしくは圧減少が関与していると考えられるが、腹腔内スペースの有無の肝再生への直接的な影響は示されたことはない。そこで腹腔内スペース調節と肝再生との関係を動物モデルを用いて検討した。特に、CT 撮影によって腹腔内での肝の再生形態を評価した。

【方 法】

<実験 1> 残存スペースの有無による肝再生の差異について検討。

- ・ 動物：200g の雄性 Sprague-Dawley ラット (n=80)
- ・ 肝切除：Higgins and Anderson 法にて部分肝切除
- ・ 群分け：スペース占拠群 (S0 群：n=40)、
コントロール群 (肝切除のみ, C0 群：n=40)
- ・ 犠牲死：術後 24、48、96 および 168 時間 (各 n=5)
- ・ 評価項目：残肝の肉眼的形態、CT 撮影による腹腔内での再生方向、肝重量体重比、DNA 合成 (PCNA Labeling Index)、サイトカイン (IL-6, TNF- α)

<実験 2> 残存スペースの縮小による肝再生の差異について検討。

- ・ 動物：200g の雄性 Sprague-Dawley ラット (n=20)
- ・ 群分け：スペース占拠物除去群* (S0-R 群：n=10)、
コントロール群** (肝切除のみ, C0 群：n=10)

*部分肝切除後に留置した模擬肝を術後 168 時間で除去。**術後 168 時間で試験開腹。

- ・ 犠牲死：模擬肝除去後 (C0 群は試験開腹後)、24 時間、168 時間 (各 n=5)
- ・ 評価項目：肝重量体重比、DNA 合成 (PCNA Labeling Index)、サイトカイン (IL-6, TNF- α)

【結 果】

<実験 1>

肝再生形態について

通常再生群では、残肝が腹側方向に再生するのに対し、S0 群では、頭側尾側方向へ再生した。

肝再生率について：

- ・ 肝重量体重比は、術後 96 時間以降、S0 群において低下した ($p < 0.05$)。
- ・ 両群間で DNA 合成能に有意差は認めなかった。
- ・ 168 時間後の前右葉で、S0 群の細胞密度が通常再生群の同部位と比較して、高値であった ($p < 0.05$)。
- ・ S0 群において、前右葉と後右葉との比較で、後右葉の 96 時間後の DNA 合成能が有意に高値であった ($p < 0.05$)。

<実験 2>

- ・ 肝重量体重比は、模擬肝 (スペース占拠物) 除去 168 時間後、C0 群に比し、S0-R 群で増加していた ($p < 0.05$)。
- ・ DNA 合成能は、模擬肝除去 24 時間後、S0-R 群において増加していた ($p < 0.05$)。

【考 察】

残肝の再生がスペース占拠群において、圧の少ない頭・尾側方向へ再生し、S0 群において、後右葉が前右葉より DNA 合成能が高値であることが確認された。この結果から、肝の再生は、腹腔内圧の低い方向に再生していくと考えられ、またこのことは、これまで報告のない肝表面に圧受容体の存在も示唆している。この仮説を支持するように、「腹腔内圧の上昇で肝再生は阻害される」という報告もある。

S0 群と C0 群とで、肝重量に有意差はあるものの、残肝全体の DNA 合成能には有意差は認めなかった。また 168 時間後の前右葉で、C0 群の肝重量が通常再生群の同部位に比し、有意に低値であるにもかかわらず、細胞密度では非常に高値であった。このことから、腹腔内スペースや圧による肝再生の抑制は、肝細胞の DNA 合成の抑制ではなく、細胞質の肥大 (cellular hypertrophy) の抑制である可能性が示唆された。

模擬肝が除去された後、S0-R 群の残肝は、C0 群に追いつくように、肝重量および DNA 合成において急激に再生した。このことから、腹腔内の占拠スペースの消失 (loss of the occupied space) が肝再生刺激のひとつである可能性が示唆された。

肝再生の誘因の鍵はサイトカインネットワークであることが、報告されており、IL-6 や TNF- α によって誘導されることが示されている。本研究でも各時点で IL-6 および TNF- α を評価したが、全時点において上昇は見られなかった。

本研究結果より、腹腔内の占拠スペースが、肝切除後の再生を抑制しうること、さらに腹腔内の占拠スペースの消失が再生刺激、肝再生の trigger のひとつとなりうると思われた。