

Intrahepatic microcirculatory disorder,
parenchymal hypoxia and NOX4 upregulation
result in zonal differences in hepatocyte
apoptosis following lipopolysaccharide- and D-
galactosamine-induced acute liver failure in
rats

田中, 正剛

<https://doi.org/10.15017/1441111>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名：田中 正剛

論文題名：Intrahepatic microcirculatory disorder, parenchymal hypoxia and NOX4 upregulation result in zonal differences in hepatocyte apoptosis following lipopolysaccharide- and D-galactosamine-induced acute liver failure in rats

(リポポリサッカライドおよびD-ガラクトサミン投与ラット急性肝不全モデルにおいて、肝微小循環障害、肝実質の低酸素およびNOX4発現の亢進は領域によるアポトーシスの相違を引き起こす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

急性肝不全の機序は未だに完全には解明されていないが、肝内マクロファージの活性化が肝微小循環障害とその結果起きる肝実質細胞の細胞死を介して急性肝不全において重要な役割を果たすことが複数の研究により示唆されている。肝微小循環障害は動物モデルに生体顕微鏡を用いることにより証明されてきたが、この手法の限界には血流とそれを取り巻く病理学的変化を同時に評価することが含まれる。それ故、今回の研究において我々は肝微小循環を病理学的に評価するために、tetramethylrhodamine isothiocyanate (TRITC) デキストランの投与を含む新たな手法を考案した。更に我々は活性化マクロファージと関連して肝内微小循環障害の進展が起きる機序を解明することを企図した。ウィスターラットをリポポリサッカライドとD-ガラクトサミンに曝露することにより急性肝不全を惹起した。肝微小循環と急性肝不全を起こしたラット肝の zone 3 (小葉中心領域) における微小循環障害が観察された。TRITC デキストラン画像に免疫組織化学的実験を組み合わせることにより、マクロファージは主に zone 2 (小葉中間帯) に分布しているに対し、切断型カスパーゼ3陽性肝細胞、pimonidazole、hypoxia inducible factor 1- α は zone 3 に豊富であることが明らかとなった。我々は 4-hydroxy-2-nonenal と nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX)-4 陽性細胞が zone 3 実質に優位に存在していることも見出した。zone 3 のアポトーシス肝細胞の大半は NOX4 と共局在していた。我々の結果は zone 3 のアポトーシス細胞は肝内微小循環障害により惹起された低酸素状態の結果であり、活性化マクロファージによって引き起こされた訳ではないことを明らかにした。zone 3 の酸化ストレスの水準が増大することが肝細胞のアポトーシスの進展に寄与している可能性がある。