九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Endothelin-1 derived from spleen-activated Rho-kinase pathway in rats with secondary biliary cirrhosis

上原，英雄

https://hdl.handle.net/2324/1398442

出版情報：九州大学，2013，博士（医学），論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）

KYUSHU UNIVERSITY

氏名・(本籍・国籍)	うえはらひでお **上　原　英　雄**（福岡県）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	医博乙第２６６９号
学位授与の日付	平成25年6月30日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学位論文題目	Endothelin-1 derived from spleen-activated Rho-kinase pathway in rats with secondary biliary cirrhosis（胆汁性肝硬変ラット肝臓における脾臓由来エンドセリン-1によるRho-kinase活性化についての検討）
論文調査委員	（主　査）教　授　住　本　英　樹 （副　査）教　授　髙　柳　涼　一　　教　授　田　中　雅　夫

論　文　内　容　の　要　旨

背景および目的：肝硬変症に伴う汎血球減少や門脈圧亢進症に対する脾摘術は有用な治療法の一つである。肝硬変症に対する脾摘術により肝予備能が改善するとの報告があるが、その詳細なメカニズムは不明である。一方、肝硬変症においては、類洞内皮細胞由来の NO の低下と肝星細胞の活性化により、肝内血管抵抗の増大し肝微小循環を障害していることが知られており、また近年 Rho タンパクが類洞内皮細胞の機能を調節していることが報告されている。肝硬変モデルラットを用い脾摘が肝微小循環に及ぼす影響について検討する。

方法：肝硬変は胆管結紮によって作成した。Sham 群、脾摘 (Sp) 群、肝硬変 (BDL) 群、肝硬変＋脾摘 (BDL+Sp) 群の 4 群に分け、手術施行後 2 週間目に門脈圧、肝組織血流量を測定した。門脈中と下大静脈中のエンドセリン-1 の濃度、肝組織中の eNOS、RhoA、Rho キナーゼの発現について評価を行った。

結果：BDL+Sp 群では、BDL 群と比較し有意に門脈圧の減少と肝組織血流量の増加を認めた（門脈圧：17.9±0.91 vs 23.3±3.91 cmH_2O; $p<0.01$. 肝組織血流量：16.6±1.72 vs 13.3±1.82 mL/min; $p<0.01$）。BDL 群の肝組織において、肝 BDL+Sp 群と比較し、RhoA の活性と eNOS のリン酸化、NOx 産生の低下を認めた。肝硬変ラットにおける脾摘は、血中の ET-1 濃度と RhoA 活性の低下と eNOS の活性化を認めた。

結論：肝硬変症において、脾臓由来エンドセリンは Rho シグナルを介して肝内血管抵抗を増加させることが示唆された。肝硬変症における脾摘術は、肝内微小循環を改善させることで、肝機能を改善させる可能性があることが示唆された。

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

脾機能亢進症や肝機能不全をもつ患者に対して、脾摘術や脾動脈塞栓術を行うと肝機能が改善することが報告されている。申請者は、脾摘出後に肝機能が改善するメカニズムについて検討した。そのために、胆管結紮による肝硬変ラットを用いて実験を行った。Sham 群、脾摘（Sp）群、肝硬変（BDL）群、肝硬変＋脾摘（BDL+Sp）群の４群に分けて、手術施行後 2 週間目に門脈圧、肝組織血流量を測定するとともに、Western Blot 法を用いて肝組織中の endothelial nitric oxide synthase（eNOS）リン酸化、Rho タンパク質や

Rhoキナーゼの発現を検討し、さらに血漿エンドセリンの濃度をELISA法にて測定した。その結果、BDL+Sp群ではBDL群と比較して門脈圧の低下と肝組織血流量の増加を認めた。また、BDL群の肝組織では、eNOSのリン酸化レベルの低下とNO産生の減少、RhoAおよびRhoキナーゼの発現増加、Rhoキナーゼ活性の上昇を認めたが、これらの変化はいずれも脾摘により軽減した。また、BDL群では、血漿エンドセリン濃度と脾臓におけるエンドセリン産生の増加が認められるが、脾摘により門脈におけるエンドセリン濃度が低下した。これらの実験結果より、肝硬変においては、脾臓由来エンドセリンがRhoシグナルを介して肝内血管抵抗を増加させる可能性、および肝硬変における脾摘は肝微小循環を改善することで肝機能を改善する可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについてもおおむね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。