

Ischemia-Reperfusion Injury in Fatty Liver Is Mediated by Activated NADPH Oxidase 2 in Rats

木村, 光一

<https://hdl.handle.net/2324/1785356>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士
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（2）

(別紙様式2)

氏名	木村 光一			
論文名	Ischemia-Reperfusion Injury in Fatty Liver Is Mediated by Activated NADPH Oxidase 2 in Rats			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中村 雅史
	副査	九州大学	教授	吉開 泰信
	副査	九州大学	教授	康 東天

論文審査の結果の要旨

温阻血再灌流肝傷害は肝臓外科領域の手術において極めて重要であり、特に脂肪肝では重症化しやすい。機序の一つとしてNADPH oxidase (NOX)によって生じる酸化ストレスが想定されている。そこで本研究ではメチオニン・コリン欠乏食により作成した脂肪肝ラットを用いて肝部分温阻血モデルを作成し、脂肪肝温阻血再灌流時にNOXが肝障害を引き起こす可能性を検証した。まずは、肝部分温阻血を施行した上記脂肪肝ラットと正常肝ラットの術後成績を比較した。脂肪肝ラットの方が温阻血再灌流術後の生存率が低く、術後の肝壊死面積も広がった。さらに酸化ストレスによるDNA傷害の指標として8-OHdG、炎症性サイトカインとしてTNF α およびIL-6を計測したところ、3指標ともに正常肝と比較して脂肪肝で有意に増加していた。次に、NOX2構成因子であるp47phox陽性細胞数の術後時間経過に伴う変化を調べた。p47phox陽性細胞数は、温阻血再灌流後の脂肪肝で有意に増加しており、術後24時間で最大となった。肝内の代表的なNOX2発現細胞であるクッパー細胞は温阻血状況でTLR-4発現することが知られているが、本実験においても温阻血再灌流後の脂肪肝で有意に多数の発現細胞を認め、術後4時間と24時間で最大となっていた。TLR-4発現細胞数の増加はHMGB1陽性肝細胞数と負の相関を示した。NOX2阻害剤であるアポシニンを投与すると、温阻血再灌流後の脂肪肝ラットの生存率、肝壊死面積、8-OHdG量、TNF α 量、IL-6量の改善がみられた。温阻血再灌流後肝障害に対するアポシニン投与の効果を正常肝と比較すると、脂肪肝における肝保護作用は顕著であった。以上の結果は、肝温阻血再灌流傷害はHMGB1、TLR4、NOX2に惹起されており、脂肪肝ではNOX2の阻害によって酸化ストレスを軽減し、温阻血再灌流傷害を軽減できる可能性があることを示している。

以上の成績は肝移植術の発展に重要な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論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員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質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。