

	か とう たかし
氏 名	加 藤 崇
学 位	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	新大博(医)第1655号
学位授与の日付	平成16年 8月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
博 士 論 文 名	Involvement of natural killer T cells and granulocytes in the inflammation induced by partial hepatectomy (肝部分切除後の炎症反応におけるナチュラルキラーT細胞および顆粒球の関与の検討)
論文審査委員	主査 教授 青 柳 豊 副査 教授 島 山 勝 義 副査 教授 安 保 徹

博士論文の要旨

背景および目的

ナチュラルキラーT(NKT)細胞は、マウスの肝内に存在し、自己肝への障害活性をもっている。我々は、NKT細胞およびその他の白血球の肝部分切除後肝障害への関与を検討した。

方法

Higgins および Anderson により報告された方法を用いて、マウスに70%肝切除を施行した。一定時間経過後の血中トランスアミナーゼの測定、残存肝に於けるリンパ球分画の測定により各種リンパ球の肝障害への関与を検討した。

また、その他の白血球の関与の検討として、顆粒球数、障害活性を測定した。

結果

肝部分切除後、肝内のNKT細胞分画が増加し、血中トランスアミナーゼも上昇した。

これらの反応は、免疫抑制剤タクロリムス投与により抑制された。

NKT細胞欠如マウスを用いたところ血中トランスアミナーゼの上昇は、有意に減少した。

パーフォリンノックアウトマウスを用いた場合には、肝障害は軽減されなかったが、Fasリガンド欠如マウスを用いた場合には、肝障害は有意に軽度となった。

CD8+細胞障害性T細胞欠如マウスを用いた場合には、肝障害は通常のレベルとなった。

肝内顆粒球分画は、肝切除後有意に増加したが、タクロリムス投与の有無では有意差が認められなかった。

顆粒球の障害活性としてSOD活性を測定したが、肝切除後著明な上昇を認めたが、タクロリムス投与の有無では差が認められなかった。

考察

肝切除後肝障害は、タクロリムス投与により軽減された。

各種欠如マウスの検討からは、肝切除後肝障害へ NKT 細胞が関与しているものと思われた。

肝切除後肝内顆粒球分画の増加および SOD 活性の上昇から、肝切除後肝障害に顆粒球も関与していることが疑われた。

しかし、タクロリムス投与によっては、顆粒球は影響を受けなかった。

タクロリムスによる肝障害軽減効果は、NKT 細胞の抑制が関与していると思われた。

審査結果の要旨

【背景及び目的】 ナチュラルキラー T (NKT) 細胞は、マウスの肝内に存在し、自己肝への障害活性をもっていることが知られている。申請者らは、NKT 細胞およびその他の白血球の肝部分切除後肝障害への関与を検討した。

【対象及び方法】 Higgins および Anderson により報告された方法を用いて、各種マウスに 70% 肝切除を施行した。一定時間経過後の血中トランスアミナーゼの測定ならびに残存肝に於けるリンパ球分画の測定により各種リンパ球の肝障害への関与を検討した。また、その他の白血球の関与の検討として、顆粒球数とその障害活性を測定した。さらに、これらの肝障害の発生に関わるタクロリムスの影響を検討した。

【結果】 肝部分切除後、肝内の NKT 細胞分画が増加し、血中トランスアミナーゼも上昇した。これらの反応は、免疫抑制剤タクロリムス投与により抑制された。つぎに、NKT 細胞欠如マウスを用いたところ血中トランスアミナーゼの上昇は、有意に減少した。また、Fas リガンド欠如マウスを用いた場合には、肝障害は有意に軽度となったが、パーフォリンノックアウトマウスを用いた場合には肝障害は軽減されなかった。さらに、CD8+細胞障害性 T 細胞欠如マウスを用いた場合には、肝障害は通常のレベルとなった。肝内顆粒球分画は、肝切除後有意に増加したが、タクロリムス投与の有無では有意差が認められなかった。顆粒球の障害活性として SOD 活性を測定したが、肝切除後著明な上昇を認めたが、タクロリムス投与の有無では差が認められなかった。

【結論】 各種欠如マウスの検討から、肝切除後肝障害へ NKT 細胞が関与しているものと思われた。そしてこの肝障害はタクロリムス投与により軽減された。肝切除後肝内顆粒球分画の増加および SOD 活性の上昇から、肝切除後肝障害に顆粒球も関与していることが疑われたが、タクロリムス投与によっては、顆粒球は影響を受けなかった。すなわち、タクロリムスによる肝障害軽減効果は、NKT 細胞の抑制が関与していると思われた。

以上本研究は肝切除後の肝障害の成因とそれに対するタクロリムス投与の影響を明らかにしたものであり、この点に学位論文としての価値を認めた。