

Inhibitory Effects of Beraprost Sodium in Murine Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome

著者	名倉 慎人
著者別表示	NAKURA Makoto
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第5231号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2020-12-31
URL	http://hdl.handle.net/2297/00064780

doi: <https://doi.org/10.21873/anticanres.14520>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

426
受付番号 医薬保博甲第□号 氏名 名倉 慎人

学位請求論文

題 名 Inhibitory Effects of Beraprost Sodium in Murine Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome

掲載雑誌 ANTICANCER RESEARCH 第40巻第9号 5171頁～5180頁 令和2年9月掲載

肝類洞閉塞症候群(hepatic sinusoidal obstruction syndrome: SOS)はオキサリプラチン併用化学療法後や肝移植後、さらに造血幹細胞移植後の重篤な合併症であり、その死亡率は80%程度と報告されているが、未だ予防法や治療法は確立されていない。当教室ではこれまでにSOSの病態として、中心静脈領域(zone 3)を中心に類洞内皮細胞(liver sinusoidal endothelial cell: LSEC)が傷害、剥離・脱落し、Disse腔へ血小板が逸脱することで、血小板由来因子により臓器障害へ進展することを報告してきた。そのためLSECを保護することが治療戦略として重要であると考えられる。Beraprost sodium(BPS)は抗血小板作用や血管拡張作用に加えて、血管内皮細胞の保護作用を有することが報告されている。本研究では、SOSの病態に対するBPSの予防的効果を検討した。

Cr1:CD1マウスを①control群、②placebo群、③BPS群に分類しBPSの効果を検討した。マウスは12時間の絶食後、placebo群とBPS群には270mg/kgのmonocrotaline(MCT)を腹腔内投与し、BPS群はMCT投与の1時間前、3時間後、9時間後にBPS200 μ g/kgを腹腔内投与した。placebo群はBPSの代わりに生理食塩水を投与し、control群ではいずれも生理食塩水を投与した。MCT投与48時間後に犠牲死させ、肝臓を観察した。

肝臓の肉眼所見では、placebo群において鬱血および腹水の貯留を認めたが、BPS群ではこれらの所見は軽度であった。肝組織のH&E染色ではzone 3周囲のSOSの所見は、BPS群ではplacebo群に比して軽減していた。SE-1染色ではzone 3周囲の類洞内皮細胞に沿った染色がBPS群で有意に保持され、CD42b染色ではplacebo群において血管外血小板の存在が有意に増加していた。またcaspase-3染色ではplacebo群でzone 3中心にアポトーシスが示唆された。AZAN染色と鍍銀染色では、placebo群でIII型コラーゲンの減少とI型コラーゲンの増加が示唆され、BPS群ではその様な所見は認めなかった。血液生化学的所見では、BPS群はplacebo群と比較し、血小板値の低下が軽微で、AST、ALT、LDH、ヒアルロン酸などの肝細胞傷害マーカーの上昇が抑制されていた。western bolt法で全肝組織におけるPlasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)、および一酸化窒素合成酵素(eNOS)を、realtime RT-PCRでPAI-1、eNOS、Akt-1、phosphatidylinositol-3 kinase(PI3K)の発現量を評価した。PAI-1の発現量はplacebo群では増加していたが、BPS群ではplacebo群に比べて有意に抑制されていた。またeNOSやAkt1、PI3Kの発現量は、placebo群では低下していたが、BPS群ではplacebo群に比べてその発現が有意に維持されていた。

本研究は、BPSの予防的投与が肝臓の類洞内皮細胞を保護し、SOSを抑制できる可能性を示唆する臨床応用の期待できる研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。