Sivelestat Sodium Hydrate Inhibits Neutrophil Migration to the Vessel Wall and Suppresses Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 酒井, 清祥, Sakai, Seisho メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/40264

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医博甲第 2402 号　氏名　酒井　清祥
論文審査担当者　主査　大井　章史　　印
副査　金子　周一　　印
中沼　安二　　印

学位請求論文
題　　名　Sivelestat Sodium Hydrate Inhibits Neutrophil Migration to the Vessel Wall and Suppresses Hepatic Ischemia Reperfusion Injury

掲載雑誌名　Digestive Diseases and Sciences
平成 25 年 12 月 8 日　Online 掲載

肝阻血再灌流障害は肝切除手術、肝移植等で肝血流が一過性に遮断された後、再灌流される事で生じる肝障害で、重篤な場合は肝不全に陥る臨床的に重要な病態である。再灌流後、活性化好中球が微小循環炎症部位の血管内皮に接着して組織内に浸潤移行し、浸潤した好中球から好中球エラスターゼが放出され、組織障害を引き起こすと考えられている。近年、好中球エラスターゼ阻害剤であるシベレスタットナトリウム水和物（シベレスタット）が肝阻血再灌流障害を抑制する報告が散見されるが、詳細な機序についての検討はない。また、活性化好中球の血管内皮への接着や組織への浸潤移行について好中球エラスターゼの関与を示唆する報告も存在するが、具体的な機序を示したものはない。そこで本研究では活性化好中球の血管内皮への接着ならびに組織への浸潤移行に関して、好中球エラスターゼの関与を検討し、シベレスタットによる肝阻血再灌流障害抑制の機序の解明を行う事を目的とした。

血管内皮への接着と血管外遊走の実験では、シベレスタットを投与した正常ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）に活性化好中球を反応させ、HUVEC に接着した好中球数ならびに HUVEC から浸潤した好中球数を測定した。さらに、ラットを用いて肝阻血再灌流モデルを作成し、血液検査ならびに組織学的にシベレスタットの肝阻血再灌流障害の抑制効果を検討した。

接着の実験ではシベレスタット濃度依存性に HUVEC に接着する好中球数が減少した。また血管外遊走の実験では 50μg/ml のシベレスタットの投与下で有意に HUVEC を通過して浸潤する好中球数が減少した。動物実験ではシベレスタット投与群で血清 AST 値、ALT 値、LDH 値が再灌流の 12 時間後より有意な改善を示し、組織学的にも好中球の血管外遊走の減少が確認された。

今回の実験結果より、シベレスタットは活性化好中球の血管内皮へ接着、血管外遊走を阻止する事が示された。また活性化好中球の組織移行を抑制することがシベレスタットの肝阻血再灌流障害を軽減する機序であることを解明した。

本論文は、シベレスタットの肝阻血再灌流障害抑制の機序を解明した基礎的研究であり、実臨床での応用も期待される点からも学位授与に値するものと評価された。