

Extravasated platelet aggregation in the livers of rats with drug-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-12-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00049305

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 2592 号 氏名 平田 美紀

論文審査担当者 主査 大井 章史

副査 原田 憲一

中尾 眞二

学位請求論文

題 名 Extravasated platelet aggregation in the livers of rats with drug-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome

掲載雑誌名 MOLECULAR MEDICINE REPORTS 第 15 巻 3147 頁～3152 頁 2017 年掲載

近年、化学療法の進歩により、大腸癌肝転移症例の予後は飛躍的に向上したが、化学療法に起因する肝毒性が問題となっており、中でも Oxaliplatin による肝障害は類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome : SOS) として広く認識され、肝切除後の合併症や残肝機能低下のリスク因子と考えられている。SOS は門脈圧亢進症、脾腫、血小板減少を呈し、病理学的特徴としては中心静脈周囲 (zone 3) における類洞内皮障害、コラーゲンの堆積、線維化、類洞の拡張、うっ血などが認められる。血小板の減少は SOS 発症の比較的早期から認められるが、SOS 発生機序における血小板の関与については不明である。本研究では、ラットに Monocrotaline (MCT) を投与することにより SOS モデルを作成して SOS 発生における血小板の関与について検討を行った。

肉眼所見では、MCT 投与により、肝は暗赤色、硬化を示し、血性腹水を認めた。血液生化学的所見では、AST、ALT、T-Bil、D-Bil、LDH、ヒアルロン酸の有意な上昇を認め、血液血算所見では、血小板数の有意な減少が見られた。HE 染色では、zone 3 を中心とした類洞うっ血、内皮細胞障害、肝細胞の壊死を認めた。免疫組織学的検討では MCT 投与群において、zone 3 を中心とした CD41、P-selectin の発現が認められ、血小板の凝集が示唆された。ラットの正常血管内皮細胞を示す rat endothelial cell antigen-1 および障害された血管内皮が染色される CD34 による免疫組織学的検討から MCT 投与群においては zone3 を中心に血管内皮が障害されていることが確認された。また、cleaved caspase-3 による免疫染色で肝細胞が染色され、肝細胞のアポトーシスが確認できた。さらに MCT 投与群における電子顕微鏡所見により、Disse 腔に血小板の凝集が確認できた。

以上の結果より、zone 3 を中心に血管内皮細胞が剥離脱落し、血小板が Disse 腔へ逸脱、凝集することが門脈圧亢進などの SOS の発生に関与する可能性が推察された。

本研究は、SOS の病態における血小板の関与を基礎的実験から解明したもので、臨床応用の期待できるすぐれた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。