

論文内容の要旨

報告番号		氏名	瓜園 泰之
Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice			
Von Willebrand 因子は、好中球の動員を促進してマウスの肝虚血再灌流障害を増悪させる			

論文内容の要旨

肝虚血再灌流における肝障害は、肝切除や肝移植などの肝臓外科手術や出血性ショックにおいて臨床的予後を規定する因子として極めて重要である。虚血再灌流に伴う臓器障害の発生機序の1つとして、臓器の微小循環不全の持続によるものが考えられている。

最近、血小板の血管内皮への粘着や凝集に決定的な役割を果たすVon Willebrand 因子(VWF)が、脳と心筋における虚血再灌流障害モデルにおいて、重要な役割を演じることが報告された。

今回、肝虚血再灌流メカニズムにおいて、VWFが重要な役割を果たしている可能性を、マウスの肝虚血再灌流モデルを用いて検討した。

野生型マウス(WT)、VWF 遺伝子欠損マウス(VWF-KO)を用いて、70%部分肝虚血モデルを作成し、90分間虚血した。再灌流後、3、6、24時間後にALTとレーザードップラー血流計を用いて肝血流を測定した。24時間後の肝組織を採取して組織学的検討を行った。肝微小血管における好中球と血小板、血管壁との相互作用を観察するため、再灌流2時間後にリアルタイム生体内顕微鏡で観察した。その結果、VWF-KOでは、WTに比べて、虚血後のALTの減少を認め、再灌流後の肝血流の回復が良好に保たれていた。また、組織学的にも、VWF-KOで好中球浸潤と肝細胞壊死範囲が減少していた。WTにVWF機能を制御する遺伝子組み換えADAMTS13を投与すると、ALT、肝血流の改善と好中球浸潤の減少を認めた。生体内顕微鏡による観察で、WTに比べVWF-KOでは、血管壁と相互作用する好中球が著明に減少していることが確認された。

さらにVWF-KOでは、類洞の好中球pluggingによる血流遮断も減少しており、血管壁周辺における血小板と好中球との相互作用もVWF-KOで有意に低下していた。これらのことから、肝虚血再灌流においても、VWFが肝微小血管と好中球、血小板との間の相互作用に強く関与し、肝障害を増悪させていることが明らかになった。

ADAMTS13の虚血前投与によるVWF機能の制御は、肝虚血再灌流障害を予防する強力な治療オプションとなりうることが示唆された。