

研究速報

ラット肝虚血再灌流障害における組織因子 (tissue factor) の発現

小林 義典 吉村 了勇 山岸 久一 岡 隆宏

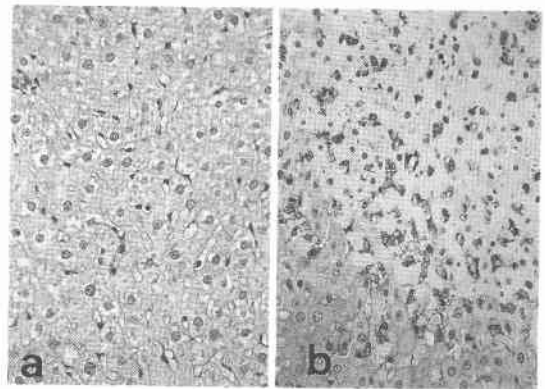
はじめに：肝の虚血再灌流障害はショック後の肝不全や肝切除術、肝移植などで臨床上重要な問題である。外因系凝固開始因子である組織因子 (tissue factor : TF) は凝固因子 VII/VIIa 因子の受容体であり、凝固反応における実質的な開始因子である¹⁾。虚血再灌流障害では微小血栓の形成が重要な役割を担っており、TF は微小血栓形成に深く関与している。最近、TF に対するモノクローナル抗体が開発されたので今回、肝虚血再灌流障害時における TF の発現を組織学的に検討した。

材料および方法：1) 肝虚血再灌流障害モデルの作成：雄 Lewis ラット (230~300g) を使用し、全肝の約 70% を占める正中葉と左外側葉への血流を止血クリップにて 120 分阻血した。ラットは阻血前、虚血終了時、再灌流後 5、12 時間でおのおの犠牲死させた。また、虚血 14 時間群もコントロールとして作成した。各群 n=5 で実験を行った。2) 免疫組織化学染色：摘出肝組織の TF に対する免疫組織化学染色は Avidin-biotin を用いた SAB 法によった²⁾。抗 TF モノクローナル抗体 (HTF-K108) は化学及血清療法研究所 (熊本) より供与を受けた。

結果：虚血前の正常肝および再灌流直後の肝では TF は肝細胞には染まらず、肝細胞周囲の類洞の細胞上に淡く染まった (Fig. 1a)。再灌流後 5 時間より巣状の肝細胞壊死が孤立性に数か所認められ、肥大化した Kupffer 細胞が壊死巣内に動員された。TF はこの Kupffer 細胞に淡く染まったが、壊死肝細胞には染まらなかった。類洞内皮細胞に染色性の変化は無かった。再灌流後 12 時間で壊死巣は虚血肝のほぼ全域を占め、TF は壊死巣内の Kupffer 細胞と類洞内皮細胞上に強く染まった (Fig. 1b)。一方、阻血しなかった肝右葉 (非虚血肝) や虚血を 14 時間続けた直後の肝では TF の染色性に著しい変化は認められなかった。

考察：Kirchhofer らは腫瘍壊死因子 (TNF) 刺激による内皮細胞上の TF 発現は 55-kD 受容体のみに仲介され 75-kD 受容体では誘導されないとし、このため TNF で誘導される内皮細胞の TF 発現は不均一となり、ひいては内皮細胞上にフィブリンは不均一に沈着

Fig. 1 TF staining of liver following ischemic-reperfusion injury. (a: ×400, b: ×400)



するとしている³⁾。血中 TNF 活性を測定したところ再灌流後 5 時間でピークに達し (データ未発表)、その後壊死巣の類洞内皮細胞に TF の発現が増強してくる。さらに壊死巣は孤立性に出現し、フィブリンもこの壊死巣に一致してみられた (データ未発表)。これらのことから、虚血再灌流後、TNF などの生理活性物質に刺激された Kupffer 細胞は TF を細胞膜上に発現し、さらに周囲の類洞内皮細胞にも TF が誘導され、不均一にフィブリンが沈着、微小血栓が形成され、最終的に壊死巣を増大させたと考えられる。

Key word : tissue factor expression in hepatic ischemic-reperfusion injury

文献：1) Nemerson Y: Tissue factor and hemostasis. *Blood* 71 : 1-8, 1988 2) Suzuki K, Katoh R, Kawaoi A: Immunohistochemical demonstration of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in formalin-fixed, paraffin-embedded sections from rat and human tissues. *Acta Histochem Cytochem* 25 : 13-21, 1992 3) Kirchhofer D, Tschopp T, Hadverly P et al: Endothelial cells stimulated with tumor necrosis factor express varying amounts of tissue factor resulting in inhomogenous fibrin deposition in a native blood flow system. *J Clin Invest* 93 : 2073-2083, 1994

The Expression of Tissue Factor in Hepatic Ischemic-Reperfusion Injury of the Rat

Yoshifumi Kobayashi, Norio Yoshimura, Hisakazu Yamagishi and Takahiro Oka

The Second Department of Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

<1997年5月21日受理>別刷請求先：吉村 了勇 〒602 京都市上京区河原町広小路465 京都府立医科大学第2外科