

26N-am03

小腸虚血再灌流による腸管粘膜バリアー機能の変動：P-glycoprotein の発現および機能に与える影響

○岸本 久直¹, 瀧沢 裕輔¹, 富田 幹雄¹, 林 正弘¹(¹東京薬大薬)

【背景・目的】生体小腸移植の問題点として、拒絶反応に加え、術後早期の虚血再灌流障害が挙げられる。小腸移植時には、手術時の虚血とその後の再灌流により発生する活性酸素種を介した腸管粘膜バリアー機能の低下が報告されている。腸管粘膜バリアー機能の低下は細菌のトランスロケーションを誘発し、敗血症や多臓器不全から死に至るケースが考えられ、虚血再灌流障害の克服は移植医療確立の重要課題とされている。特に、移植後に投与される免疫抑制剤の体内動態は、主に排泄型トランスポーターである P-glycoprotein (以下、P-gp) に支配されるため、虚血再灌流を施された生体における P-gp 機能および発現量の変化は、免疫抑制剤の適正使用において重要な情報となる。そこで本研究では、中・長期的な薬物療法を念頭に、虚血再灌流による小腸 P-gp の発現変動を再灌流時間に着目し検討した。また、小腸に加えて肝臓および腎臓に与える影響についても検討した。

【実験方法】7-8 週齢の Wistar/ST 系雄性ラットを用いて、小腸虚血再灌流モデルを作成した。P-gp タンパク質発現量を Western blotting により検討した。また P-gp 基質である Rhodamine 123 (Rho123) を静注後、小腸、肝臓、腎臓における排泄クリアランスの変動を検討した。

【結果および考察】P-gp タンパク質発現量は、再灌流 3 時間後に最低値を示し、3 時間以降は時間依存的に増加し、再灌流 24 時間後には正常群と同程度の値を示した。また、Rho123 の小腸管腔側、胆汁中、尿中への排泄クリアランスは虚血再灌流により減少し、再灌流 24 時間後には正常群と同程度あるいはそれ以上の値を示した。以上より、小腸虚血再灌流は、P-gp 発現量および機能を低下させることにより、P-gp 基質の体内動態を変動させること、更に再灌流時間により、その変動は正常に回復することが示された。