

WKY-SHRSP 間の同種他家移植動脈における 血管平滑筋の収縮張力の変化

上田吉生 塚原孝浩 磯貝典孝
黒住望 上石弘

近畿大学医学部附属病院形成外科

The change of contractile tension of the smooth muscle
in the homografted artery

Yoshio Ueda, Kouji Tsukahara, Noritaka Isogai
Nozomu Kurozumi and Hiroshi Kamiishi

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kinki University Hospital,
Osaka, Japan

ABSTRACT

We examined the effectiveness of cyclosporine A in contractile tension of the smooth muscle in the homografted artery. Femoral artery of WKY was harvested and then homografted to the femoral artery of SHRSP.

In the group administered cyclosporin A, the contractilities to high-k and noradrenaline of the homografted artery did not show any significant difference from the control group. However, in the group without cyclosporin A administration, the homografted artery showed no contractility to NA and small contractilities to high-k.

This suggests that cyclosporin A is effective enough to maintain the functional characteristic in the vascular smooth muscle of the homografted artery.

Key words : homograft, SHRSP, WKY, cyclosporin A,

緒 言

近年臨床では、優れた免疫抑制剤の開発により同種他家臓器移植が広く行われている。同種他家臓器移植のうち動脈移植は、免疫抑制剤の開発以前より既に心臓血管外科領域で広く行われており^{1,2}、また基礎的研究も数多く行われている^{3,4}。しかし、その多くが病理組織学的研究であり、同種他家移植された動脈は、内膜の脱

落や中膜の変性肥厚が起りやがて完全閉塞になると報告されている。Reddy⁴ は、うさぎの耳動脈を用いて同種他家動脈移植を行い、種々の血管作動薬を投与して移植動脈の収縮及び弛緩反応を *in vivo* で観察しているが、同種他家移植動脈の収縮や弛緩などの平滑筋の生理機能について詳細な研究はなされていない。我々は、以前から移植動脈の血管平滑筋の機能的変化について研究を行ってきた⁵。そして、現在 WKY

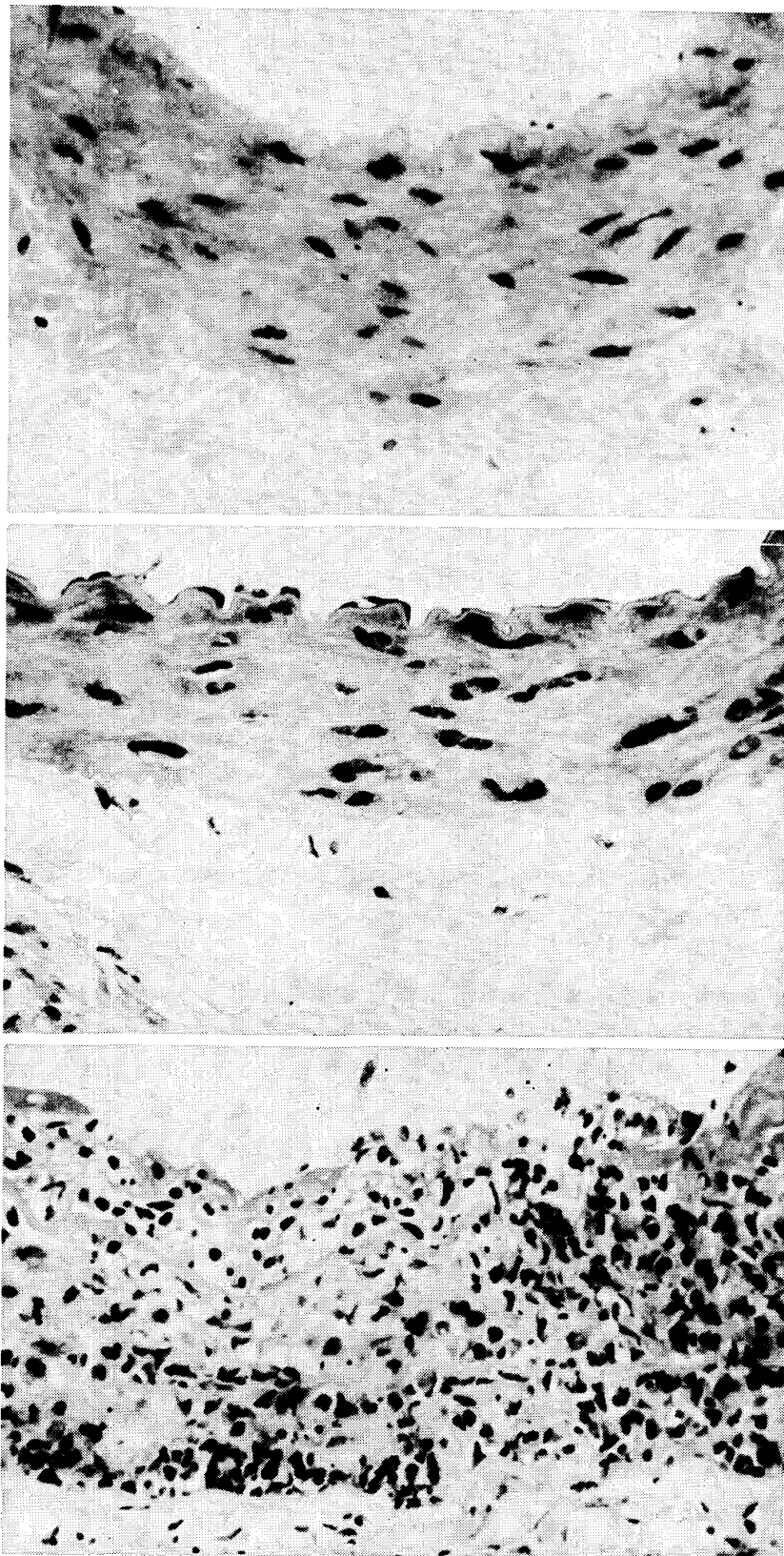


Fig. 1 Photomicrographs of the control artery and the homografted artery (HE, $\times 400$)
top : control artery
middle : 2 weeks after the operation with cyclosporin A administration
bottom : 2 weeks after the operation without cyclosporin A administration

の大腿動脈を SHRSP に移植して、移植動脈の平滑筋の収縮張力に対する血圧の影響を調べるために実験を行っている。今回は、免疫抑制剤の投与の有無による移植動脈の収縮張力の変化について報告する。

方法及び材料

実験には、12週令、雌、体重 150~180 g の WKY (donar) 及び SHRSP (resipient) を用いた。ラットは、urethan (ethylcarbamate) 1 mg/kg を腹腔内投与で麻酔した。また、手術はすべて手術用顕微鏡下でかつ清潔操作で行った。

SHRSP の右大腿動脈を露出させ、長さ 7 mm を切除した。この欠損部に WKY から摘出した長さ 10 mm の大腿動脈を移植する。血管吻合は、通常の微小血管吻合手技を用い、移植片の両端を端端吻合した。

術後 1, 2 週に移植動脈が開存していることを確認した後摘出し、螺旋標本を作成して、KCl と noradrenaline (NA) に対する収縮張力の変化を等張性に記録して検討した。また、摘出標本の一部を HE 染色して組織学的検討も行った。コントロールは、SHRSP の左大腿動脈とした。

免疫抑制剤投与群には、cyclosporin A (Cy A) 10 mg/kg/day を移植手術前日から移植動脈を摘出するまで投与した。また、手術後 1 週間は抗生剤 (AB-PC, 30 mg/kg) を投与したが、抗凝固剤は投与しなかった。

結 果

〈組織学的所見〉

Cy A 投与群では、術後 1, 2 週ともに血管外膜に軽度のリンパ球浸潤を認めるだけで、中膜内膜はコントロールとほとんど変わらなかった (Fig-1)。

Cy A 非投与群術後 1 週では、リンパ球浸潤が血管外膜から中膜まで及び、中膜平滑筋や内膜の一部が破壊されているのが認められた。

Cy A 非投与群術後 2 週では、リンパ球浸潤

が血管全層に及び、血管平滑筋や内膜は破壊されていた (Fig-1)。

〈収縮反応—KCl〉

Cy A 投与群のコントロールの最大収縮張力は、 214 ± 24 mg ($n=8$) であった。これに対して、術後 1, 2 週の移植動脈では、それぞれ 226 ± 31 mg ($n=5$), 219 ± 24 mg ($n=5$) であり有意な差はなかった。

Cy A 非投与群のコントロールの最大収縮張力は、 201 ± 17 mg ($n=7$) であった。これに対して、術後 1, 2 週の移植動脈では、それぞれ

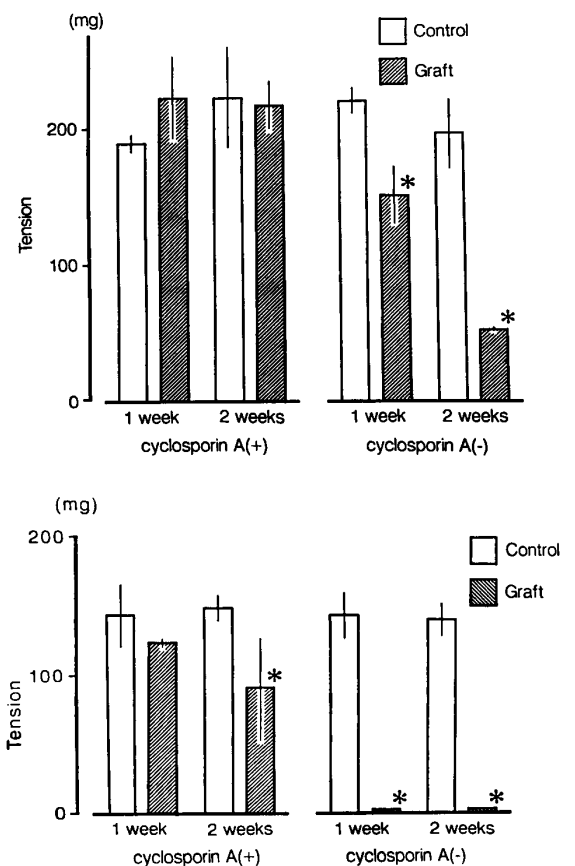


Fig. 2 Maximum contractile tension induced by 140 mM K solution (top) and 10^{-5} M noradrenaline (bottom) in control arteries and in the homografted arteries with and without cyclosporin A administration.

All values represent mean with SEM (vertical lines).

Number of preparations was 8 for control arteries and 4 to 5 for homografted arteries.

*: significant difference from the control values ($p < 0.01$).

154±22 mg (n=5), 48±4 mg (n=4) であり、ともに有意に低下していた (Fig-2)。

〈収縮反応—Noradrenaline〉

Cy A 投与群のコントロールの最大収縮張力は、151±19 mg (n=8) であった。これに対して、術後1, 2週の移植動脈では、それぞれ136±9 mg (n=5), 93±37 mg (n=5) であり、術後2週では有意な差が認められた。

Cy A 非投与群のコントロールの最大収縮張力は、140±14 mg (n=7) であった。これに対して、術後1, 2週の移植動脈では、0 mg (n=4) であった。

考 察

Cyclosporin A は、リンパ球特にヘルパー T 細胞に対し特異的かつ可逆的に増殖反応を抑制し、強力な免疫抑制作用を示すことが知られている^{6,7}。本実験においても cyclosporin A 投与によって、移植動脈の血管壁へのリンパ球浸潤は抑制され、また血管平滑筋や内皮細胞の破壊も認められなかった。

移植動脈の収縮反応は、組織学的所見と一致していた。Cyclosporin A 非投与群では KCl に対する移植動脈の最大収縮張力が経時的に低下していき、また NA に対しては術後1週より全く収縮反応を示さなかった。Reddy ら⁴ は家兎の耳動脈を用いて同種他家動脈移植を行

い、NA と Prostaglandin F₂α に対する収縮反応が認められなかったと報告している。これは、本実験の結果と一致しており、リンパ球浸潤により NA-receptor が早期に破壊され、その後遅れて平滑筋細胞が徐々に破壊されていくということが示唆された。

文 献

1. Meade JW, Linton RR, Darling RC, Menendez CV. Arterial homografts. A long-term clinical follow-up. *Arch Surg* 1966; 93: 392-399.
2. Smullens SN, Templeton JY. Eight year patency of abdominal aortic homograft. *Am J Surg* 1970; 120: 116-118.
3. Williams GM, ter Haar A, Krajewski C, Parks LC, Roth J. Rejection and repair of endothelium in major vessel transplants. *Surgery* 1975; 78: 694-706.
4. Reddy GSR, Cliff WJ. In vivo observations on arterial micrografts. *Surgery* 1978; 83: 392-401.
5. Ueda Y. Changes in sensitivity to agonists in vascular smooth muscle of the autografted artery. *J Jps Soc Surg Hand* 1990; 7(2): 186-189.
6. Leapman SB, Filo RS, Smith EJ and Smith PG. In vitro effects of cyclosporin A on lymphocyte subpopulation. *Transplantation* 1980; 30: 404-408.
7. Hess AD. *Transplant Proc* 1981; 13: 378.