

論文内容要旨

Monoclonal Antibody to Very Late Antigen-4 (VLA-4) Protects Skin Flaps Against Ischemia-Reperfusion Injury: An Experimental Study in Rats

(虚血再灌流障害皮弁モデルにおける抗 VLA-4 抗体投与による
炎症軽減効果に関する研究)

THE SHOWA UNIVERSITY JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES

Vol. 29 No. 4 2017 年掲載予定

外科系形成外科学 古賀康史

【はじめに】虚血再灌流障害という現象は、皮弁の生着や壊死のメカニズムに重要な役割を演じている。そのため、虚血再灌流障害における血管内皮細胞に対する変化が、皮弁の生着を妨げ、壊死をもたらす要因の一つとして関与していることが示唆されてきている。そのため、皮弁の生着や壊死のメカニズムの解明に向けて、ラット虚血再灌流障害皮弁モデルが開発されてきた。一方、接着分子の 1 つであるインテグリンは、細胞間および細胞外マトリックスの接着の調節や、接着を介して細胞内にシグナルを伝えるという重要な役割を受け持っていることが明らかになってきている。インテグリンファミリーの 1 つである very late antigen-4 (以下 VLA-4) は、リンパ球などの炎症部位への遊走に関与すると考えられている。そこでこの VLA-4 に対する抗 VLA-4 抗体投与による炎症反応軽減の有無や程度について、皮弁の虚血再灌流障害モデルにおいて実験研究を施行した。

【材料と方法】SD 雄ラット (225-250g) の右鼠径部に 45×30mm の浅腹壁動静脈を茎とし、9 時間クランプ後解除し再灌流を行った。25 匹のラットは、クランプ解除 15 分前に尾静脈より抗 VLA-4 抗体 (0.20mg/kg) 投与の治療群 (n=10)、生食投与の対照群 (n=10)、同一条件で 5 分間クランプを行ったシャム群 (n=5) とに分けた。経過観察は 7 日間とした。

【結果】皮弁生着面積 (Mean±S.D) の比較では、治療群で 78.0±39.8%と

対照群の $18.3 \pm 19.6\%$ に比べ有意に生着領域の向上が認められた。組織学的所見の比較では、対照群で、炎症細胞浸潤、浮腫および壊死が認められ、血管内腔は赤血球で満たされ血栓形成を呈していた。一方、治療群では、表皮の一部に構造の乱れはあるものの、炎症細胞浸潤や浮腫の程度は比較的軽度であり、血管内腔も保たれ、シャム群に近い組織構造が観察された。

【考察】近年種々の接着分子が発見されてきている。細胞接着分子と呼ばれる一連の物質は、細胞相互作用に関与し、炎症や免疫反応の調節に重要な役割を果たしている。炎症に関与する原因物質の解明とその治療にむけて、虚血再灌流障害という現象に着目して実験検討を行うことは有用と考えられている。今回の実験で、抗 VLA-4 抗体投与により虚血再灌流障害による炎症所見の著明軽減を確認した。VLA-4 は、炎症性サイトカインで発現の増強された血管内皮細胞上の接着分子を介して、白血球のローリング、接着、血管外遊走に強く関与していると考えられる。抗 VLA-4 抗体投与により、炎症期における血管内皮細胞と白血球との接着が阻害され、その後引き起こされるローリング現象がブロッキングされ、炎症軽減効果が得られたものと推測される。このことは、抗 VLA-4 抗体の抗炎症薬としての可能性についても期待できるものと考えられた。