

Title	Sialyl Lewis X analog attenuates gastric microcirculatory disturbance and gastric mucosal erosion induced by thermal injury in rats.
Sub Title	シアリルルイスXアナログガラットにおける熱傷で誘発される胃微小循環障害および胃粘膜病変を抑制する
Author	石川, 秀樹(Ishikawa, Hideki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.40-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0040">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0040</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Sialyl Lewis X analog attenuates gastric microcirculatory disturbance and gastric mucosal erosion induced by thermal injury in rats.

(シアリルLewis Xアナログがラットにおける熱傷で誘発される胃微小循環障害および胃粘膜病変を抑制する)

石川 秀樹

## 内容の要旨

手術・外傷や熱傷などは、侵襲が直接加わる臓器のみならず遠隔臓器にも障害を及ぼす。中でも胃は典型的な標的臓器のひとつである。われわれは「急性胃粘膜病変は微小循環障害で生じ、その際白血球由来の活性酸素が深く関与する」と報告したが、接着分子の仲立ちによる白血球と血管内皮の相互作用が、この微小循環障害に重要な役割を担うと推察される。Selectinは、rollingと呼ばれる血管内皮上での白血球の作用に関与する接着分子で、selectinのリガンドであるSialyl Lewis X (SLe<sup>x</sup>)を用いて新規に開発されたSLe<sup>x</sup> analog (LX-0104)は、*in vitro*で好中球の接着を抑制する。われわれは「ストレスが誘発する急性胃粘膜病変の形成過程にはselectinが関与する」との仮説をたて、SLe<sup>x</sup> analogを用いてこの仮説を検討した。

Wistar系雄性ラットの剃毛した背部を麻酔下で熱湯に15秒間浸しⅢ度30%の熱傷を負荷するモデルにSLe<sup>x</sup> analogを熱傷負荷30分前及び2.5時間後に頸静脈から投与し、対照群には生理食塩水を同様に投与した。各種項目の測定は、胃粘膜病変が全てのラットで観察される時相として既にわれわれが報告した熱傷負荷5時間後に行った。SLe<sup>x</sup> analog群で胃粘膜病変の長径の合計が有意に少なかった。対照群の胃粘膜基底部の細静脈内皮上ではE-selectinが免疫組織化学法で明瞭に染色されたが、SLe<sup>x</sup> analog群と熱傷を負荷しない群では殆ど染色されなかった。循環血液中の白血球に由来する活性酸素値を蛍光化学発光法で測定すると、SLe<sup>x</sup> analog群・対照群とも熱傷負荷前に比し上昇したが、上昇の程度はSLe<sup>x</sup> analog群で有意に低かった。胃粘膜基底部の微小循環を生体内観察法で検討すると、細静脈内をrollingする白血球の割合と内皮細胞障害の指標であるMonastral blue Bの付着面積は、SLe<sup>x</sup> analog群で有意に減少した。

胃粘膜病変・白血球のrolling・血管内皮細胞障害・白血球由来の活性酸素のいずれもが熱傷負荷5時間後に増加(悪化)する。SLe<sup>x</sup> analogの投与でこれらすべてが軽減し、同じ時相で細静脈上のE-selectinの発現が増強することから、接着分子selectinがこれら諸因子の熱傷後における変化に深く関与することが明らかとなった。すなわち、「生体への侵襲負荷を契機として生ずる急性胃粘膜障害は、白血球依存性の活性酸素が胃粘膜微小循環障害を引き起こすことで生ずる」とするわれわれの従来からの仮説が、接着分子の関与を確認したことで補完されるに至った。また、SLe<sup>x</sup> analogを用いた接着分子を阻害する新しい治療法は、本モデルにおいては胃粘膜微小循環障害と急性胃粘膜病変の双方を予防でき、その臨床上の有用性が期待された。

## 論文審査の要旨

生体への侵襲で惹起される急性胃粘膜病変では、胃粘膜微小循環障害と白血球由来の活性酸素が深く関与することが過去のわれわれの検討で明らかになっているが、白血球と血管内皮の相互作用による微小循環障害には、接着分子が重要な役割を担うと推察される。本研究では急性胃粘膜病変の形成過程における接着分子selectinの役割を、selectinのリガンドSialyl Lewis X (SLe<sup>x</sup>)から開発されたSLe<sup>x</sup> analog (LX-0104)を用いて検討がなされた。熱湯に浸漬してラット背部皮膚に作成したⅢ度30%熱傷の負荷5時間後では、胃粘膜微小循環における白血球のrolling・白血球由来の活性酸素が増加し、胃粘膜病変・血管内皮細胞障害が悪化した。また、細静脈上のE-selectinの発現も増強した。SLe<sup>x</sup> analogの投与でこれら全てが軽減することから、接着分子selectinが胃粘膜微小循環上の白血球のrollingに関与することで白血球由来の活性酸素が増加し、ひいては急性胃粘膜病変が生ずる機序が明示された。

審査では、本研究で用いたSLe<sup>x</sup> analogの*in vitro*における検討の詳細が問われたが、E、P-selectinへの接着阻害が確認されたこと、IL-1β刺激後のHUVECsでは2,3 SLe<sup>x</sup>と同等に顆粒球の接着を阻害したことなどが示された。白血球のrollingやMonastral blue Bの付着は、熱傷負荷をしない群のデータも示すべきであったとの指摘がなされた。また、opsonin化zymosan刺激で測定した活性酸素値は、熱傷負荷後に全身血流内の白血球数そのものが増加する事実を踏まえて換算表示すべしとの助言がなされたが、同一ラットにおける熱傷負荷前の活性酸素値で熱傷負荷後の活性酸素値を除すことで、熱傷に対する個体差を減じて分析したと回答された。さらに、免疫組織染色法ではP-selectinの検討も必要であったと指摘されたが、各selectinが発現するまでの時間を考慮すると、熱傷負荷5時間後ではE-selectinがより強く関与すると思われた旨の回答がなされた。最後に、臨床応用に向けた本研究の位置づけの説明を求められ、接着分子を阻害する治療法は胃粘膜病変抑制に留まらず、広く全身で白血球依存性の微小循環障害に起因する各種臓器障害を抑制する可能性があるとの回答が、base excessやacidosisが改善する同種のSLe<sup>x</sup> analogのデータを引用してなされた。

以上のように、本研究は胃粘膜病変の形成過程における接着分子selectinの関与をSLe<sup>x</sup> analogを用いて明らかにしたことで有意義であると評価された。なお、生体内観察法を用いて微小循環の観察を行なえる実験施設が世界的に減少傾向にある事実が指摘され、同法を応用して今後さらに研究を進展させるよう助言がなされた。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹  
内科学 石井 裕正 医化学 末松 誠  
病理学 岡田 保典 内科学 池田 康夫  
学力確認担当者：北島 政樹、石井 裕正  
審査委員長：石井 裕正

試問日：平成15年4月8日