

Title	The Role of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ and Interleukin-1 $\beta$ Ischemia-Reperfusion Injury of the Rat Small Intestine.
Sub Title	ラット小腸虚血再灌流障害におけるtumor necrosis factor- $\alpha$ およびinterleukin-1 $\beta$ の役割
Author	山本, 聖一郎
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.20-
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=AN00069296-20031202-0020">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0020</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.

# The Role of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ and Interleukin-1 $\beta$ in Ischemia-Reperfusion Injury of the Rat Small Intestine.

(ラット小腸虚血再灌流障害における tumor necrosis factor- $\alpha$  および interleukin-1 $\beta$  の役割)

山本 聖一郎

## 内容の要旨

小腸移植の問題点の1つとして虚血再灌流障害の制御を挙げることができる。小腸の虚血再灌流障害では、小腸粘膜の形態的障害が惹起され、粘膜の防御機構が破綻し、バクテリアルトランスローケーションが誘発され、多臓器障害へと進展する。本研究ではラットでの小腸虚血再灌流障害における tumor necrosis factor (以下、TNF) および interleukin (以下、IL) -1 の意義を検討した。また、TNF- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  の産生阻害剤 (FR 167653) を用い、これらの炎症性サイトカインの制御が及ぼす影響を検討した。

ウイスター系雄性ラットの上腸間膜動脈根部をマイクロ血管クリップで150分間遮断した。生食群では遮断10分前と再灌流10分前に生理食塩水 (4ml/kg) を、FR群ではFR 167653 (1mg/kg) を静注した。コントロール群は遮断以外は生食群と同様の実験操作を施行した。生存解析では、術後30日まで観察した。Parkらの評価法を用い、再灌流前後の小腸の組織障害の程度をHE染色にて評価した。また、再灌流前後に、ヘマトクリット値、小腸内容および腸管重量、血中エンドトキシン濃度、血漿および小腸組織中のTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 濃度、血清 aspartate aminotransferase (以下、AST) 値を測定した。

観察期間中の生存率は、FR群 (80%) は生食群 (30%) より有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。組織障害は、生食群で有意に高度であった ( $P < 0.05$ )。脱水の指標となる腸管内容量およびヘマトクリット値はFR群で有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。再灌流120分後に生食群で上昇した血中エンドトキシン濃度はFR群では有意に抑制されていた ( $P < 0.05$ )。血漿TNF- $\alpha$ 値は生食群では2段階に上昇したが、FR群では有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。更に小腸組織中のTNF- $\alpha$  ( $P < 0.01$ ) およびIL-1 $\beta$ 濃度 ( $P < 0.05$ ) も生食群で有意に高値であった。肝障害の指標としての血清AST値は生食群で有意に高値であった ( $P < 0.05$ )。

本実験では虚血再灌流後に高度の小腸粘膜障害および全身反応が観察された。再灌流後に血中エンドトキシン値が上昇したことは粘膜バリアー機能の破綻によりバクテリアルトランスローケーションが誘発されたことが示唆される。更に多臓器障害の指標の1つとして、再灌流後にAST値が上昇することが示された。これらの障害はFR群で有意に軽減されていた。本研究の結果、TNFおよびIL-1がラットの虚血再灌流障害の発生に関与し、その制御により虚血再灌流障害が軽減されることが示唆された。これらの炎症性サイトカインの制御により、小腸移植のみならず、絞扼性イレウスや上腸間膜動脈血栓症などの小腸虚血再灌流障害が関与する疾患で治療成績が改善される可能性があると考えられる。

## 論文審査の要旨

小腸の虚血再灌流障害の発生にはいくつかの因子の関与が推測されるが、中でもTNFやIL-1などの炎症性サイトカインの意義が注目される。本研究ではウイスター系雄性ラットを用い、小腸虚血再灌流障害におけるTNFおよびIL-1の意義、ならびにTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ 産生阻害剤FR167653 (FR) を投与し、これらのサイトカインの制御が及ぼす効果を検討した。その結果、生食群では再灌流後に血中エンドトキシン値が上昇し、粘膜のバリアー機能の破綻によりバクテリアルトランスローケーションが誘発された。またラット小腸組織中および血漿中のTNF- $\alpha$ 濃度は再灌流後に上昇し、小腸組織中のIL-1 $\beta$ 濃度は再灌流直前にすでに上昇していたが、FR群ではこれらのサイトカインの産生が抑制され、虚血再灌流障害が軽減され、有意に生存率が高値であった。本研究ではTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ がラットの虚血再灌流障害の発生に関与し、その制御により虚血再灌流障害が軽減されることが示された。

審査では、まず組織標本の作製のための検体採取を回腸末端から5cmの部位に設定した理由に関して質問があり、ラット小腸の虚血再灌流障害は回腸末端で生じやすいこと、また組織障害の程度は小腸の部位によって異なるため採取部位による個体内格差を除外するため検体採取を一定の部位に定める必要性があったとの説明がなされた。また小腸組織中のIL-1 $\beta$ 濃度は再灌流直前に上昇していたが、その機序に関しての質問がなされた。文献的には小腸組織中の固有のマクロファージ系細胞以外にもエンテロサイトなどでIL-1 $\beta$ が産生されるとされ、これらの細胞では虚血のみが刺激となりIL-1 $\beta$ が産生された可能性があるが、虚血中に腸管内で過剰に産生されたエンドトキシンも産生に関与している可能性も否定できないと回答された。更にFRがTNF- $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ の産生を阻害する機序に関して質問がなされ、最近の研究でこれらのサイトカインの産生や作用発現にかかわる細胞内シグナル伝達のp38 MAP kinaseを阻害する可能性が報告されていると述べられた。一方、門脈血中のサイトカインやエンドトキシンの濃度の変動、血中IL-8の推移、虚血再灌流後の他臓器障害として肝臓や肺の組織学的検索の必要性が指摘された。また小腸組織中のサイトカイン濃度をgram wet tissueではなく、gram proteinでの検討の必要性についても助言があった。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき課題を残しているものの、TNFおよびIL-1がラットの虚血再灌流障害の発生に関与し、その制御により虚血再灌流障害が軽減されることを明らかにし、これらの炎症性サイトカインの制御により小腸虚血再灌流障害が関与する疾患で治療成績が改善される可能性があることを示した点で有意義な研究であると評価された。

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 救急医学 相川 直樹  
学術確認担当者: 北島 政樹、石井 裕正  
審査委員長: 石井 裕正

試問日: 平成15年7月8日