

審査の結果の要旨

氏名 小島 淳一

本研究は、エンドトキシン・トレランスを誘導することによって、手術侵襲反応が軽減させるか否かをラットを用いて検討し、さらにエンドトキシン・トレランス誘導の機序に交感神経系が関与しているかどうかを、ラットとマウス・マクロファージを用いて調べたものであり、以下の結果を得ている。

1, エンドトキシン・トレランスを誘導することによる手術侵襲反応軽減の有無をみた実験において、Wistar系雄性ラットにLPSを2日間連続で腹腔内注射してエンドトキシン・トレランスの誘導を行うと、その3日後に施行した頸静脈カニューレーションと開腹、胃切開縫合術という手術侵襲による血漿IL-6濃度、AST濃度の上昇を抑制し、蛋白代謝の評価としての窒素平衡の悪化を改善することが出来た。このことから、ラットにおいてエンドトキシンと手術侵襲との交叉耐性の獲得が示唆された。

2, エンドトキシン・トレランス誘導における交感神経系の関係をみるため、トレランス誘導時に交感神経受容体遮断薬(α blocker; phentolamine または β blocker; propranolol)を用いることによって交感神経系を制御した時、エンドトキシン・トレランス誘導にどのように影響を与えるかをラットを用いて調べた結果、1) LPS (0.2 mg/kg)を3回投与(1日1回)することによって、その48時間後のLPS (5 mg/kg)投与による血漿カテコラミン、TNF α 、IL-6、AST濃度の上昇が抑制され、エンドトキシン・トレランスの誘導が認められた。2) LPS前投与時に β blockerを使用すると、血漿AST、TNF α 、norepinephrine濃度を指標としてエンドトキシン・トレランス誘導が有意に抑制された。以上より、エンドトキシン・トレラン

ス誘導に交感神経系は β 受容体を介して関与していることが示唆された。

3, エンドトキシン・トレランス誘導における交感神経系の関与が細胞レベルでも認められるかどうかを RAW 264 cell line を用いて調べた結果,

1) RAW cell (1×10^6)に LPS 10 ng を加えて 24 時間培養した (LPS 前投与) 後、LPS 100 ng に暴露すると、Saline 前投与と比較して TNF α 、IL-6 濃度は減少し、エンドトキシン・トレランス誘導が獲得された。2) 細胞にカテコラミン (epinephrine と norepinephrine 10^{-7} M) を加えて LPS 前投与を行うと、エンドトキシン・トレランス誘導は促進された。3) LPS 前投与にさらに β -blocker を加えるとエンドトキシン・トレランス誘導は抑制された。

4) IL-10 濃度は全ての群で測定感度以下であった。以上より、エンドトキシン・トレランス誘導に交感神経系は β 受容体を介して関与していることと、IL-10 の関与は乏しい可能性が示唆された。

以上、本論文は今までに報告されていない外科侵襲とエンドトキシンの交叉耐性の存在を明らかにして、外科侵襲反応の抑制に術前のエンドトキシン・トレランス誘導を利用できる可能性を示唆した。さらにエンドトキシン・トレランスの誘導機序に侵襲時の共通の反応である交感神経系が関係していることを証明する最初の報告であり、臨床におけるエンドトキシン・トレランス誘導の意義と、その機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。