

審査の結果の要旨

氏名 土田 泰昭

本研究は、術後腸管麻痺 postoperative ileus (以下、POI) に対する 5-HT₄ 受容体作動薬投与の影響について検討した。

POI は、腸管の漿膜下層・筋層間に常在するマクロファージを主体とする炎症的機序により腸管運動障害が引き起こされて病態が形成されることが報告されている。腸管において、5-HT₄ 受容体 (5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin) の受容体の 1 つ。以下、5-HT₄R) は胃・小腸・大腸の粘膜下・筋層間の壁内神経叢に存在し、蠕動運動を促進することが知られている。本研究では、腸管運動改善薬である 5-HT₄R 作動薬モサプリドクエン酸塩水和物 mosapride citrate (以下、MOS) 投与のラット POI モデルにおける炎症および腸管運動障害に対する軽減効果の有無および機序について検討し、以下の結果を得ている。

1. まず、ラット POI モデルを作製した。ラットを全身麻酔の後開腹し、滅菌生理食塩水を浸した滅菌済みの綿棒にて遠位回腸 20 cm を 5 往復擦る Intestinal Manipulation (以下、IM) を施行し、閉腹して手術終了とした。IM 術後 6 時間後の回腸筋層部において各種炎症性メディエーター (IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1, iNOS) の発現量増加、IM 12 時間後に漿膜下層への肥満細胞浸潤、IM 22 時間後に消化管通過性遅延・胃排出停滞、IM 24 時間後に漿膜下層・筋層間の常在型マクロファージの増加および単球 (滲出性マクロファージ)、好中球の著明な浸潤、回腸輪走筋収縮力低下がみられた (結果 第 1 章および図 15)。
2. 次に、5-HT₄R 作動薬 MOS (0.3, 1, 3 mg/kg) 投与により、POI モデルの IM 施行回腸筋層部における炎症 (炎症性メディエーター増加、単球・好中球浸潤) および運動障害 (回腸輪走筋収縮力低下、消化管通過性遅延・胃排出停滞) が軽減されることが示された (第 2 章 第 1 節)。
3. 続いて、POI モデルの炎症および腸管運動障害に対する MOS による軽減作用の機序につき検討した。
 - ・ 5-HT₄R 拮抗薬 GR 113808 (1, 3, 10 mg/kg) 投与により、POI モデルにおける炎症 (単球、好中球浸潤) および運動障害 (回腸輪走筋収縮力低下) に対する MOS による軽減作用は有意に弱められた。また、MOS とは異なる 5-HT₄R 作動薬 CJ-033466 (1 mg/kg) 投与は MOS と同等

の軽減作用を示した。POI モデルにおける MOS による抗炎症作用および運動障害改善作用は回腸壁内神経叢の 5-HT₄R を介することが示唆された(第 2 章 第 2 節)。

- 消化管通過性の実験において、MOS 単独では通過性を促進しないことが示された(図 17, 18)。MOS は本来の腸管運動促進作用とは別の機序により、POI モデルにおける炎症および腸管運動障害を軽減している可能性が示唆された(第 2 章 第 1 節)。
- 近年、迷走神経遠心路およびマクロファージ細胞膜表面に存在する $\alpha 7$ nicotinic ACh 受容体(以下、 $\alpha 7$ nAChR)の刺激により炎症が軽減することが報告されている。

非特異的副交感神経遮断薬 hexamethonium chloride (1 mg/kg) 投与により、POI モデルにおける炎症(単球、好中球浸潤)および運動障害(回腸輪走筋収縮力低下)に対する MOS による軽減作用は有意に弱められた。POI モデルにおける MOS による抗炎症作用および運動障害改善作用は回腸壁内神経叢の 5-HT₄R を介することが示唆された(第 3 章 第 1 節)。

次に、 $\alpha 7$ nAChR 拮抗薬 methyllycaconitine citrate (0.087 mg/kg) 投与により、POI モデルにおける炎症(単球、好中球浸潤)および運動障害(回腸輪走筋収縮力低下、消化管通過性遅延)に対する MOS による軽減作用は有意に弱められた。また、 $\alpha 7$ nAChR 発現細胞は平常時の回腸筋層部には稀であるが(マクロファージの一部に発現)、IM 24 時間後の回腸漿膜下層・筋層間において常在型マクロファージおよび単球の 50%以上に発現した。POI モデルにおける MOS による抗炎症作用および運動障害改善作用は回腸筋層部のマクロファージに発現する $\alpha 7$ nAChR を介することが示唆された(第 3 章 第 2 節)。

4. $\alpha 7$ nAChR に関して、アロステリックリガンドである secreted mammalian leukocyte antigen 6/urokinase-type plasminogen activator receptor related protein (SLURP)-1 が知られ、非神経組織から放出されることが報告されているが、消化管における作用は不明な点が多い。本研究では SLURP-1 の免疫染色を行ない、平常時の回腸筋層部には発現は稀であったが、IM 24 時間後の回腸漿膜下層・筋層間において SLURP-1 を発現する炎症細胞が顕著に増加することを見出した(第 3 章 第 3 節)。

以上、本論文は、ラット術後腸管麻痺モデルにおいて、5-HT₄ 受容体作動薬が回腸壁内神経叢の神経終末からのアセチルコリン放出を促進し、マクロファージ細胞膜上の $\alpha 7$ nAChR を刺激してその抗炎症作用を発揮させ、術後腸管麻痺を改善することを明らかにした。臨床において術後腸管麻痺の軽減に有用であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。