

機関番号：32666
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591537
 研究課題名(和文) 手術侵襲後の性差医療における脂肪細胞の役割とピオグリタゾン投与の有効性
 研究課題名(英文) The role of the adipocyte function in the gender-specific medicine after the surgical stress: the effectiveness of the pioglitazone administration
 研究代表者
 松谷 毅 (MATSUTANI TAKESHI)
 日本医科大学・医学部・助教
 研究者番号：50366712

研究成果の概要(和文)：脂肪組織はアディポサイトカインと総称される多彩な生物活性物質を産生する内分泌・免疫器官であるとされる。しかし、手術後の脂肪組織の機能とくに性差との関連したメカニズムは解明されていない。本研究は、消化器外科手術症例での免疫反応と脂肪組織の機能が性差によって影響されるかを検討した。年齢、手術時間、術中出血量に男女差はなかったが、術後合併症は女性は低率なのに対し、男性は有意に高率であった。女性は男性に比して術前アディポネクチン値、レプチン値が有意に高値を示し、さらにこれらの値の推移から女性の炎症反応性が低値であることが示された。男性は術後免疫抑制状態になっているが、女性は脂肪細胞の機能を含めた免疫能が保たれていることが示された。

研究成果の概要(英文)：Adipose tissue is considered to be an endocrine/immune organ secreting a variety of biologically active molecules, conceptualized as adipokines. However, the mechanism of gender-related alterations in the innate function of adipose tissue after major surgery is still unknown. The aim of this study was to investigate the effect of gender differences in innate inflammatory responses and the function of adipose tissue in patients undergoing major gastrointestinal gastrointestinal surgery. There were no significant differences in terms of age, operation time, or blood loss between male and female patients. However, the women had a significantly lower morbidity rate due to postoperative complication than did the men. Preoperative levels of adiponectin and leptin were lower in male patients than in female patients and postoperative adiponectin and leptin levels have clearly shown lower inflammatory responses in women after surgery. These findings suggest that male patients might develop postoperative immune suppression after major surgery, whereas female patients have an immunological advantage including adipose function during the early postoperative period.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2009年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 2010年度 | 1,100,000 | 330,000 | 1,430,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：外科総論, 手術侵襲, 性差医療, 脂肪細胞, ピオグリタゾン

1. 研究開始当初の背景

外科的侵襲は、生体の呼吸・循環状態、栄養・代謝そして免疫能などを変化させ、恒常性を維持するための合目的な生体防御反応を起こす。外科手術後の生体では、各臓器や免疫細胞から産生されるサイトカインがネットワークを形成し、過剰な生体防御反応では SIRS (systemic inflammatory response syndrome) あるいは CARS (compensatory inflammatory response syndrome) と呼ばれる免疫抑制状態をも惹起する。生体侵襲後の生体防御反応としての生理機能や免疫能に Gender difference(性差)が認められると報告されている。最近では「テイラーメイド医療」の流れから、Gender specific Medicine(性差医学・医療)の意義と重要性がわが国にも広く認識され、内科学や婦人科学の分野から研究が進められている。したがって性差を考慮した手術侵襲後の病態解明、術後合併症・臓器障害の治療は、外科学にとって非常に重要とである。

2. 研究の目的

栄養代謝と免疫との相互作用が侵襲後の生体防御反応に重要な役割を担っていると報告されている。近年、内臓脂肪蓄積によるメタボリックシンドロームが注目され、脂肪細胞が単なるエネルギー貯蔵庫ではなくアディポサイトカインと呼ばれる生理活性物質を分泌する機能が明らかにされた。代表的なアディポサイトカインであるレプチンやアディポネクチンは脂肪組織特異的に分泌されるペプチドホルモンであり、エストロゲンやアンドロゲンによって調節され、脂肪細胞自身もエストロゲンやアンドロゲンを分泌していることが報告されている。さらにチアゾリジン誘導体のインスリン抵抗性改善薬(塩酸ピオグリタゾン)は核内受容体である PPAR γ を活性化し、転写促進を介してアディポネクチン産生を増加させるが、その薬効・副作用においても性差が知られている。以上から、①術前後の血中アディポサイトカイン濃度の変動と免疫能が、術後合併症の発症に関与する。②性差によって脂肪細胞の働きに違いから術前後の血中アディポサイトカイン濃度の変動と関連する。③PPAR γ アゴニストの術前投与が血中アディポサイトカイン値を上昇させ、術後合併症の頻度を軽減すると仮定した。

3. 研究の方法

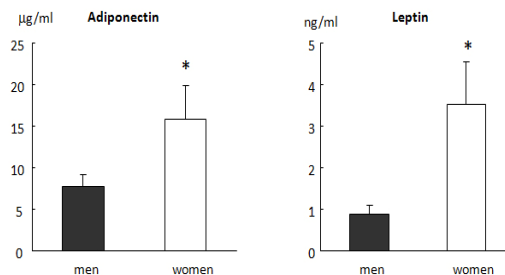
(1)日本医科大学多摩永山病院外科にて食道癌、胃癌、大腸癌の進行期で待期的に標準手術が施行され、根治が得られた症例を対象とした。腹腔鏡下手術症例、遠隔転移を有する症例、代謝・免疫系に影響を及ぼしうる薬剤(ステロイド、免疫賦活製剤)が投与されてい

る症例、緊急手術症例、重篤な併存疾患(心・肺・腎・肝疾患、糖尿病、自己免疫疾患など)を有する症例では、結果に影響を及ぼす可能性があるため除外した。対象は、開胸開腹を行った胸部食道癌手術症例 19 例(男性 15 例、女性 4 例)と開腹操作のみの胃癌および大腸癌の根治手術症例 72 例(男性 47 例、女性 25 例)とした。術前、術後第 1, 3, 5, 7 病日に末梢静脈血を採取し白血球数、CRP 値を測定し、血清アディポサイトカイン値(アディポネクチン、レプチン)を ELISA 法にて測定した。本研究は本学倫理委員会の承認および各症例のインフォームドコンセントを得て行った。P<0.05 を有意差と判定した。

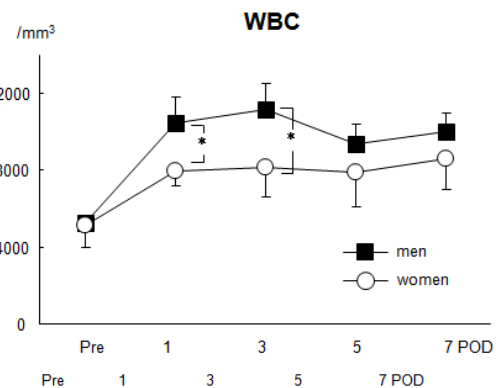
(2)基礎実験として、8~12 週齢の雄性マウスに、PPAR γ アゴニストのピオグリタゾン(10 mg/kg, i.p.)を 7 日間投与後に盲腸穿刺結紮術(CLP)を施行群、CLP のみ施行群、sham(単開腹)群を作成し、マウス腹膜炎・敗血症病態の緩和・改善効果について検討した。

4. 研究成果

(1)本研究では消化器癌手術患者を対象とし、アディポサイトカインに焦点を置き、性差と外傷後の生体防御反応について検討した。まず、開胸開腹操作を行うため過大侵襲を伴う胸部食道癌手術症例で、術前アディポネクチン、レプチン値の性差の有無を検討した。女性の術前アディポネクチン、レプチン値は、男性の値に比して有意に高値を示した。

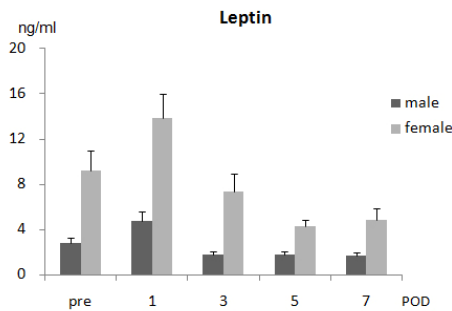
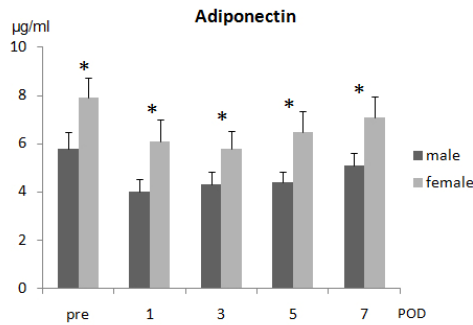


また生化学検査でも男性は女性に比べ術後第 5,7 病日の CRP 値、白血球数が有意に高値であった (p<0.05)。



さらに年齢、術中出血量や手術時間には男女

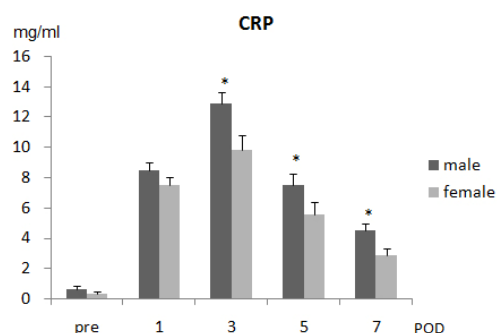
間で差はなかったが、術後合併症の発症率は、女性では4例中0例(0%)であったのに対し、男性では15例中6例(40%)と有意に高率であった ($p<0.05$)。開腹操作のみの胃癌および大腸癌の根治手術症例では、女性では男性に比して有意に術前のアディポネクチン値、レプチン値がともに高値を示した ($p<0.05$)。術後アディポネクチン値は男性女性ともに術前値と比して第1, 3病日で有意に低値を示し、徐々に回復した。術後レプチン値は、男性女性ともに術前値と比して第1病日で有意に高値を示した。



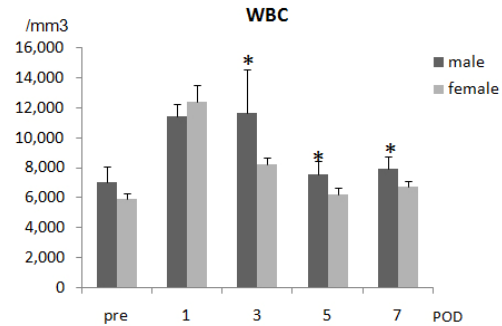
また生化学検査でも男性は女性に比べ術後第3,5,7病日のCRP値、白血球数が有意に高値であった。

術後肺炎、創部感染、腹腔内膿瘍などの術後感染症の発症率は、女性では25例中1例(4%)のみであったのに対し、男性では47例中16例(34%)と有意に高率であった ($p<0.05$)。

これらの結果は、食道癌、胃癌、大腸癌症例ともに術前アディポネクチン、レプチン値は男性に比して女性の値が有意に高値であった。さらに術後合併症の発症においても手術侵襲の程度に関わらず、女性に比して男性は高率に合併症を発症した。手術侵襲後の脂肪細胞を含めた免疫細胞の反応性および治療成績が男性と女性で異なるという結果は、女性のアディポサイトカイン値が手術侵襲前から有意に高値を示し、術後感染症の発症



率を低下させている可能性が示唆された。(2)基礎実験として、雄性C57BL/6マウス(8~12週)をピオグリタゾン投与群(10mg/kg/日, i.p. 術前7日間)と非投与群に分けCLPとshamを作成し生存率を検討した。ピオグリタゾン投与群は、非投与群に比べ有意に生存率



が改善した。CLP前と48時間後の血清アディポネクチン値において、ピオグリタゾン投与群は、非投与群に比べ有意に高値であった。

マウス敗血症モデルにおけるPPAR γ アゴニスト投与は、脂肪細胞からのアディポネクチン産生を亢進させることによる抗炎症作用によって生存率が改善した。アディポネクチン産生を中心とした脂肪細胞機能の制御は、外科的敗血症治療において有望な治療法となると考えられた。

臨床応用としては、食道癌、胃癌、大腸癌で待期的手術が予定された症例を対象に、術前PPAR γ アゴニスト投与により術前から血中アディポサイトカイン値を上昇させ、術後合併症の頻度を軽減する可能性が示唆された。

以上から、手術侵襲の軽減化における性差および遺伝子情報の今後の活用法について今後の研究の展開および見通しについては、多数の遺伝子多型が明らかとなり、外科的侵襲に対する生体防御反応の個人差も遺伝子多型に型に由来する。性差も遺伝子情報の一つであり、外傷および手術侵襲に対する反応性が推測できると思われる。外傷患者は臓器損傷の程度、発症から来院までの時間など個々の症例で差が大きく、性差などの遺伝子情報が必ずしも活用できる場面が多くはないが、待機的手術患者の場合は、あらかじめ患者の遺伝子的素因を解析し活用できる。外科的侵襲に対する生体防御反応性も類推し、その直接的作用のみならず肺炎や感染症などの合併症の発症や発症した場合には重症度に基づいた治療計画が可能になる。さらに将来は、性差に応じた炎症性メディエーターの制御のみならず、遺伝子多型を遺伝子導入によって操作して生体防御反応、自然免疫を制御することも可能かもしれない。手術侵襲後の性差に基づく特有な違いを理解し、臨床の現場で適切に実践することの意義は極めて大きいと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

①松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 田村和広, 向後博司, 古川清憲, 田尻 孝. 脂肪細胞からみた手術侵襲後の生体防御反応と術後感染症. 成人病と生活習慣病, 査読無, 38, 521-524, 2008

②松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 田村和広, 古川清憲, 田尻 孝. 脂肪細胞機能からみた術後感染症発症予測とは? 悲観と糖尿病, 査読無, 8, 339-341, 2008

③T. Matsutani, A. Matsuda, K. Sasajima, T. Tajiri. Gender-related differences in circulating levels of adipocytokine associated with postoperative complication following major surgery. J Nippon Med Sch, 査読無, 76, 50-52, 2008

④A. Matsuda, K. Sasajima, T. Matsutani, T. Tajiri. Prevention of postoperative infection and micrometastasis by preoperative administration of a PPAR-g agonist following colorectal cancer surgery. J Nippon Med Sch, 査読無, 76, 47-49, 2008

⑤A. Matsuda, T. Matsutani, K. Sasajima, K. Furukawa, T. Tajiri, K. Tamura, H. Kogo. Preoperative plasma adiponectin level is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery. J Surg Res, 査読有, 157, 227-234, 2009

⑥K. Sasajima, R. Futami, T. Matsutani, T. Nomura, H. Makino, H. Maruyama, M. Miyashita. Increases in soluble tumor necrosis factor receptors coincide with increases in interleukin-6 and proteinases after major surgery. Hepatogastroenterology, 査読有, 56, 1377-1381, 2009

[学会発表] (計14件)

①松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 松下 晃, 宮下正夫, 古川清憲, 田尻 孝. 脂肪細胞機能と大腸癌術後感染性合併症. 第23回日本Shock学会総会, 2008, 5月, 東京

②松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 水谷 崇, 横山 正, 鈴木成治,

柳 健, 松下 晃, 柏原 元, 古川清憲, 鈴木英之, 田尻 孝. 脂肪細胞機能低下は術後感染症発症の独立した危険因子である. 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008, 5月, 長崎

③松谷 毅, 笹島耕二, 松田明久, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 柏原 元, 宮下正夫, 田尻 孝. 食道癌手術後の末梢血アディポカインとテストステロン値の関連. 第108回日本外科学会定期学術集会, 2008, 5月, 長崎

④松谷 毅, 笹島耕二, 松田明久, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 柳 健, 宮下正夫, 田尻 孝. 男性患者における手術侵襲後の合併症とアディポカイン・性ホルモンの関連. 第63回日本消化器外科学会総会, 2008, 7月, 札幌

⑤松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 鈴木成治, 宮下正夫, 古川清憲, 田尻 孝. 肥満関連mediatorとSSI発症との関連. 第63回日本消化器外科学会総会, 2008, 7月, 札幌

⑥松谷 毅, 笹島耕二, 松田明久, 鈴木成治, 丸山 弘, 宮本昌之, 横山 正, 柳 健, 松下 晃, 柏原 元, 宮下正夫, 田尻 孝. 性差からみた食道癌手術後の生体防御反応と術前ステロイド投与の影響. 第50回日本消化器病学会総会, 2008, 10月, 東京

⑦ Matsutani T, Matsuda A, Sasajima K, Miyashita M, Tajiri T, Tamura K, Kogo H, Chaudry IH. Gender-related differences in immune responses following major surgical trauma are diminished by preoperative steroid administration. Shock congress 2008, 2008, 6, Cologne, Germany

⑧ Matsuda A, Matsutani T, Sasajima K, Furukawa K, Miyashita M, Tajiri T, Tamura K, Kogo H. Depressed adipocyte function is a risk factor for postoperative infection following colorectal cancer surgery. Shock congress 2008, 2008, 6, Cologne, Germany

⑨松田明久, 松谷 毅, 笹島耕二, 丸山 弘, 古川 清憲, 辻村 行啓, 田村 和広, 田尻 孝, 内田 英二. マウス敗血症モデルにおけるPPAR- γ アゴニストの抗炎症作用—脂肪細胞機能に着目して—. 第24回日本ショック学会総会, 2009, 5月, 金沢

⑩松谷 毅, 笹島耕二, 松田明久, 丸山 弘, 鈴木成治, 松下 晃, 宮下正夫, 田尻 孝, 内田英二, 辻村行啓, 田村和広. 食道癌手術

における術後合併症とgender difference—脂肪細胞機能に着目して—。第 24 回日本ショック学会総会，2009，5 月，金沢

⑪ Matsutani T, Matsuda A, Sasajima K, Miyashita M, Tajiri T, Tsujimura Y, Tamura K, Chaudry IH. Gender-related differences in circulating levels of adipocytokine associated with postoperative complication following thoracic-abdominal surgery. 32nd annual conference on Shock, 2009, 6, San Antonio, USA

⑫ Matsuda A, Matsutani T, Sasajima K, Miyashita M, Tajiri T, Tsujimura Y, Tamura K. PPAR γ attenuates inflammatory response through the activation of adipocyte in mice polymicrobial sepsis. 32nd annual conference on Shock, 2009, 6, San Antonio, USA

⑬ 松谷 毅, 内田英二, 松田明久, 丸山 弘, 鈴木成治, 横山 正, 杉浦 篤, 松下 晃, 新井洋紀, 笹島耕二. 術前PPAR- γ リガンド投与による抗炎症作用—マウス腹膜炎モデルにおける脂肪細胞機能に着目して—。第 110 回日本外科学会定期学術集会，2010，4 月，名古屋

⑭ Matsutani T, Matsuda A, Yoshida H, Miyashita M, Uchida E, , Tsujimura Y, Kutsukake M, Tamura K, Sasajima K. A role of PPAR-gamma in salutary effects on omental adipocyte functions following polymicrobial sepsis. 33rd annual conference on Shock, 2010, 6, Portland, USA

6. 研究組織

(1)研究代表者

松谷 毅 (MATSUTANI TAKESHI)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：5 0 3 6 6 7 1 2

(2)研究分担者

笹島 耕二 (SASAJIMA KOJI)
日本医科大学・医学部・教授
研究者番号：8 0 1 5 8 9 3 0

松田 明久 (MATSUDA AKIHISA)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：0 0 3 6 6 7 4 1

(3)連携研究者