

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間： 2008 年度～2009 年度

課題番号：20890158

研究課題名（和文） 小腸移植における虚血プレコンディショニングの効果に関する検討

研究課題名（英文） Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine.

研究代表者

佐伯 勇（SAEKI ISAMU）

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：80452762

研究成果の概要（和文）：Lewis ラットを用いて同系異所性小腸移植を行い、小腸における Ischemic preconditioning(IPC)と Remote preconditioning(RIPC)の有用性の検討を行った。コントロール(C)群に比べ、IPC 群及び RIPC 群では虚血再灌流障害からの防御効果が認められていた。小腸は虚血再灌流障害に弱い臓器であるため、早期の虚血再灌流障害を防止できる IPC や RIPC は臨床においても有用な方法となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Male Lewis rats weighting 200-300g were used for this study. Rats were allocated into three groups: control (C); ischemic preconditioning (IPC); or remote ischemic preconditioning (RIPC), followed by ectopic small bowel transplantation. The values of tissue injury were significantly lower in IPC and RIPC groups than in C group at 3 hours after transplantation. Both IPC and RIPC can equally ameliorate ischemia-reperfusion injury after rat intestinal transplantation in early phase.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・小児外科学

キーワード：(1)移植・再生医療 (2)小児外科 (3)小腸移植 (4)虚血再灌流障害
(5)Ischemic preconditioning

1. 研究開始当初の背景

一過性の虚血とその後の再還流によりおこる臓器障害を虚血再還流障害といい、小腸においては粘膜障害から Bacterial translocation をひきおこし、敗血症の原因となる。

特定の臓器に対して数分間の一過性の虚血再還流を行うことでその後の虚血再還流障害が予防できることが示されており、Ischemic preconditioning (IPC) と呼ばれている。この効果は多くの臓器で有用性が証明されており、心血管領域では現在臨床応用も行われている。また、IPC はそれを行った臓器だけでなく、その他の臓器にも防御効果をもたらすことが知られており、Remote ischemic preconditioning (RIPC) と呼ばれている。こちら心血管領域では臨床応用が行われているが、小腸の虚血再還流障害に対する有用性をみた報告はまだない。

IPC 及び RIPC の機序に関しては、メディエーター説や神経伝達説など諸説あり、熱蛋白の一種である HO-1 や、NF- κ B、NO などの関与が示唆されている。

IPC と RIPC の作用時間に関しては、IPC には虚血後直後から出現し、数時間持続してから消失する early phase と、虚血後 12 時間から 24 時間してから出現し、その後持続する late phase が存在するとされている。この作用時間も臓器によって異なっており、片方しか存在しない臓器もある。防御作用の強さは early phase の方が強いとされている。

2. 研究の目的

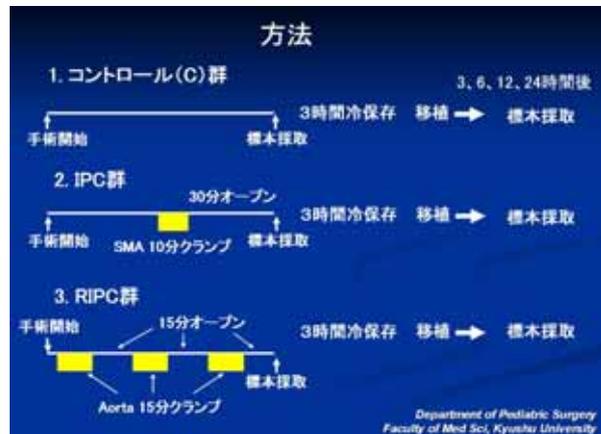
ラット小腸移植に伴う虚血再還流障害に対する、IPC 及び RIPC の防御効果を検討することを目的として、研究を行った。

3. 研究の方法

Lewis ラットオス、200g-300g を使用して、ラット同系異所性小腸移植を施行した。トライツから 30cm の腸管をグラフトをして採取。冷虚血時間は 3 時間とし、動脈及び静脈をそれぞれレシピエントの大動脈と下大静脈に inflarenal に端側吻合を行った。

小腸移植のみ行ったコントロール群、グラフト採取前にドナーラット SMA の 10 分クランプ 30 分オープンを行った IPC 群、グラフト採取前に大動脈下部の 15 分クランプ 3 サイクル行った RIPC 群の 3 群に分け、検討を行った。(図 1)

図 1



移植後 3 時間、6 時間、12 時間、24 時間で犠死させ、標本を採取した。

4. 研究成果

図 2

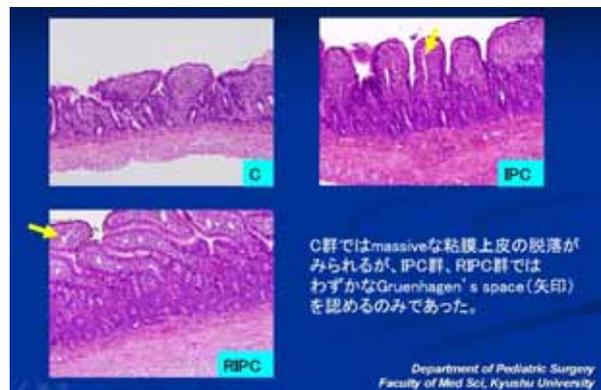


図 2 に、3 時間後に採取した小腸組織の HE 染色を示している。採取した小腸組織は、コントロール群では massive な粘膜上皮の脱落がみられたが、IPC 群、RIPC 群ではともにわずかな粘膜障害を認めるのみで、虚血再還流障害の軽減がみとめられた。

図 3

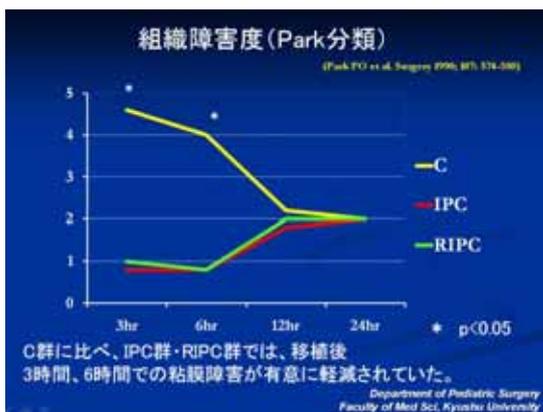


図 3 に、粘膜障害度を Park 分類で評価し、グラフ化したものを示している。移植後 3 時間後、6 時間後で、コントロール群に比べ、IPC 群、RIPC 群では有意に粘膜障害度が低いのがわかる。興味深いことに、移植後 12 時間後で IPC 群と RIPC 群では、防御効果が薄れたためか、粘膜障害の一時的な悪化が認められ、コントロール群との差が認められなくなっていた。

図 4

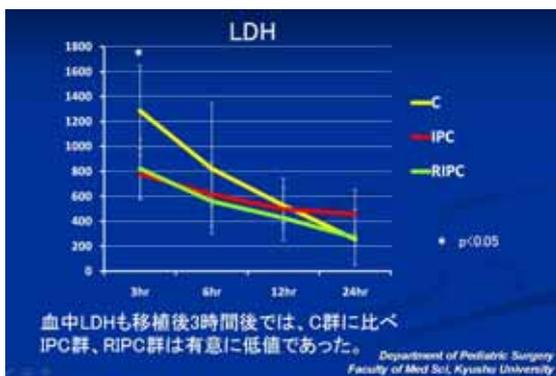


図 5

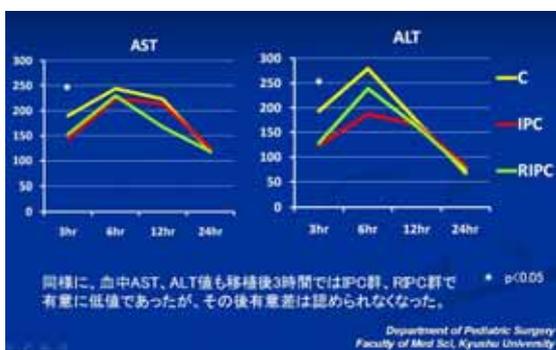


図 4,5 に血液生化学所見を示す。LDH が術後 3 時間では、IPC 群や RIPC 群ではコントロール群に比べ有意に低値であったが、その後は有意差が認められなくなっていた。同様に血中 AST、ALT 値も術後 3 時間後では IPC 群や RIPC 群ではコントロール群に比べ有意に低値であったが、その後有意差は認められなくなっていた。

IPC 及び RIPC を行うことで、小腸移植後 3 ~ 6 時間後までの虚血再還流障害に対する著明な抑制効果が認められた。

この効果は移植後 3 ~ 6 時間で最大となり、その後消失しており、early phase の防御効果として矛盾しないと考えられた。この効果により、小腸の粘膜障害が最も著しいごく早期の虚血再還流障害を軽減することができ、合併症の発生を減少させるのに有用であると考えられた。

今回の結果から、RIPC も IPC とほぼ同等の効果が示された。IPC 及び RIPC は特殊な手技や薬剤を用いることなく安全に施行することが可能である。特に RIPC はその手技によって対象臓器そのものへのダメージを与える危険性がなく、臨床応用が容易であり、今回 RIPC の IPC に対する非劣性を示すことができたのは意味があると考えられる。

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 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

佐伯 勇ほか、ラット小腸移植における、IPC 及び RIPC の有用性の検討 第 21 回日本小腸移植研究会、2009/3/7 仙台

佐伯 勇ほか、ラット小腸移植における、IPC 及び RIPC の有用性の検討、第 46 回日本小児外科学会、2009/6/1 大阪

佐伯 勇ほか、ラット小腸移植における、IPC 及び RIPC の有用性の検討 (続報) 第 22 回日本小腸移植研究会、2010/3/6 東京

6 . 研究組織

(1)研究代表者

佐伯 勇 (SAEKI ISAMU)

九州大学病院・小児外科・医員

研究者番号：80452762

(2)研究協力者

林田 真 (HAYASHIDA MAKOTO)

九州大学病院・小児外科・助教

研究者番号：70452761

松浦 俊治 (MATSURA TOSHIHARU)

九州大学病院・小児外科・助教

研究者番号：10532856

田口 智章 (TAGUCHI TOMOAKI)

九州大学病院・小児外科・教授

研究者番号：20197247