

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Blockade of Tumor Necrosis Factor by Etanercept Prevents Postoperative Adhesion Formation in Mice

(エタネルセプトによる腫瘍壊死因子の遮断は、マウスの術後癒着形成を抑制する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

肝胆膵外科学 (指導教授 波多野 悦朗)

氏 名 飯田 健二郎

背景/目的: 癒着形成は腹腔内手術後の頻繁な有害事象であるが、効率的な予防的介入はまだ確立されていない。最近、インターロイキン (IL) -6 の遮断により、盲腸焼灼術後の術後癒着が防止されたことが報告された。興味深いことに、この介入は、損傷した漿膜における腫瘍壊死因子 (TNF) の誘導を抑制した。

ヒト 2 型 TNF 受容体 (TNFR2) とヒト免疫グロブリン γ の Fc の遺伝子組換え融合タンパク質であるエタネルセプトは、慢性炎症性疾患および自己免疫疾患の治療薬として承認された。エタネルセプトは、エタネルセプト前投与による内因性 TNF の中和が、癒着形成をどのように予防するかを検討した。

方法: マウスには、盲腸焼灼術の当日および 1 日前と 2 日前に抗 TNF 生物学的製剤 (エタネルセプト) を投与した。癒着スコアは術後 7 日目に評価された。組織学的変化は、免疫化学および免疫蛍光検査によって調べられた。ヒト好中球および中皮細胞株細胞をエタネルセプトの存在下でリコンビナント TNF とインキュベートし、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR) によってサイトカインおよびケモカインの転写レベルを測定した。

結果: エタネルセプトは、損傷した漿膜の好中球増多の減少を伴って、癒着形成を抑制した。また初期段階で TNF の誘導を抑制、IL6 および CXCL-2 の誘導も抑制した。癒着形成は漿膜での好中球増加症に依存し、エタネルセプトは好中球増加を抑制した。免疫蛍光法は、組織損傷および線維化促進反応を誘発する可能性のある好中球細胞外トラップ (NET) の実質的な形成を明らかにした。好中球は盲腸の焼灼損傷部位に迅速に移動し、TNF 依存的に NET を生成する。対照的に、エタネルセプトを投与したマウスは、NET 形成を欠いていた。さらに、エタネルセプトは、癒着帯の筋線維芽細胞の主要な細胞源である好中球および中皮細胞において、TNF 誘導性の IL-6、TNF、および好中球動員ケモカインを阻害した。

エタネルセプトの予防的投与は、炎症、好中球の蓄積、および NET 形成を阻害することにより、術後癒着形成を予防すると考えられた。

結論: エタネルセプトの予防的投与は、術後癒着形成を防ぐための潜在的な戦略となる可能性がある。