

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

Inhaled hydrogen ameliorates endotoxin-induced bowel dysfunction.
(水素吸入はエンドトキシンに誘発された腸蠕動能低下を改善させる)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 生体応答制御 系
救急集中治療医学 (指導教授 西 信一)
氏 名 坂田 寛之

水素には強い抗炎症作用があり、臓器障害に対し保護的に作用することが報告されている。濃度などを安全に管理した上での経気道的な水素吸入療法は、今後臨床応用が十分に考えられる。また急性腹膜炎は敗血症の原因となる疾患で、救急・集中治療を要する重篤な疾患のひとつであり、腸蠕動能の低下は症状の一つとして多く見られる。今回我々はエンドトキシン誘発性腹膜炎モデルのマウス・ラットに経気道的に水素吸入を行うことにより腸蠕動能低下を改善するかを検討した。マウスに 15mg/kg、ラットに 5mg/kg の Lipopolysaccharide (LPS) を単回で腹腔内に注射し、腹膜炎モデルとした。水素ガスの濃度は 1.3% とし、LPS 腹腔内注射の 1 時間前から 24 時間後まで、合計 25 時間吸入させた。対照群では大気を吸入させた。マウス・ラットを sham/大気、sham/水素ガス、LPS/大気、LPS/水素ガスの 4 群に分けて解析した。腸管輸送能は消化管で吸収されない fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran を経口胃内投与し、90 分後の腸内分布割合で評価した。また、腸管筋層内の好中球数、炎症性/抗炎症性サイトカイン (interleukin (IL)-6, intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, tumor necrosis factor (TNF)- α , inducible nitric oxide synthase (iNOS), IL-10, Toll-like receptor (TLR)-4) 値によって評価した。結果、LPS を腹腔内注射した群では腸蠕動能は有意に低下しており、腸管筋層内において有意に炎症性サイトカインが増加していたが、水素ガスを吸入させた群では LPS 誘発性の腸蠕動能低下を有意に軽減し、好中球数を減少させていた。同様に炎症性サイトカインである IL-6, ICAM-1, TNF- α , iNOS, TLR-4 は減少していたが、抗炎症性サイトカインである IL-10 は増加していた。マウスの腹膜マクロファージを培養し In-vitro の解析も行い、LPS 投与下で 3% 水素ガス曝露により TNF- α はコントロールガス曝露群と比較して有意に減少し、反対に IL-10 は有意に増加していた。以上より、水素ガスの吸入により腸管筋層の炎症を抑制することで LPS 誘発性の腸蠕動能低下を軽減することが分かった。また、これらの抗炎症作用は抗炎症性サイトカインである IL-10 が水素ガスにより増加することが関連していると示唆された。