

## 審査の結果の要旨

氏名 東園 和哉

本研究は、術前早期回復プログラムの主要項目である 1) 炭水化物水投与が腸管の物理的・免疫学的バリア機構に及ぼす影響、と、術前運動療法による生体反応調整効果検証のために、2) 腸管虚血再灌流傷害モデルにおける予後や各種メディエーターの評価を行い、下記の結果を得ている。

1. 24 時間の絶食・絶飲食によって、免疫学的バリアの要である GALT リンパ球数のうち腸上皮間 (IE) リンパ球、粘膜固有層 (LP) リンパ球数が減少し、絨毛高・陰窩深が萎縮した。このことから、24 時間絶食の絶食が腸管の免疫学的、物理的バリア機能の低下につながる可能性が示された。
2. わずか 12 時間の絶食でも IE リンパ球数および LP リンパ球数が減少し、さらに絨毛上皮のアポトーシスの増加と増殖能の減少を伴って腸管の物理的な萎縮を引き起こすことが明らかになった。
3. 12 時間の絶食期間中の犠死 2 時間前の CHO 経口投与は、IE、LP のリンパ球数を非絶食群と同レベルに維持し、さらに絨毛の萎縮も軽減した。このことから、CHO 投与により腸管の免疫学的・物理的バリア機構が維持されることが示唆された。
4. 術前運動療法の検討において、適切な運動療法を設定するために異なる運動頻度・期間 (3 日/週・2 週間、5 日/週・2 週間、3 日/週・3 週間)、異なる運動速度 (12m/分、15m/分、18m/分) のトレッドミル走行を行った。その結果、12m/分・60 分/日・3 日/週・3 週間の運動プロトコールが運動完遂率を維持したうえで Gut I/R 後の生存を改善した。従って、以降この運動プロトコールを検証に用いた。
5. Gut I/R 前の運動によって、腸管のみならず、遠隔臓器 (肺・肝) の障害が軽減することが明らかになった。Gut I/R による遠隔重要臓器の重篤な障害が不良な予後につながることを報告されているため、今回の運動療法による生存改善はこれら臓器の障害軽減によるものと推察された。
6. 運動群では Gut I/R 前後の腸管組織の ATP レベルが維持され、炎症性サイトカイン (IL-6, MCP-1) の減少とともに過剰な好中球の集積が軽減することが明らかになった。本検討で運動療法が Gut I/R による各種炎症性メディエーターを制御した機序として、腸管そのものの組織障害の軽減が重要であることが示された。
7. 血中の炎症性サイトカイン (IL-6, IFN- $\gamma$ ) の低下、抗炎症性サイトカイン (IL-10) の上昇とともに尿中 8-OHdG レベルが低下した。これらは全身の炎症を惹起する腸管自体の障害が軽減されたことによるものと考えられた。

8. マイオカインは、運動療法によって Gut I/R 後の IL-6 が低下したが、今回測定した筋肉中のマイオカインレベル自体が腸管組織や血液中と比較して非常に低値であり、生体反応の修飾に大きな影響を及ぼし得るのかは疑問であった。

以上より、本論文は、術前の炭水化物水投与が粘膜防御の要である腸管免疫と腸管構造の維持に有効であること、術前の運動療法が筋力改善のみならず腸管虚血再灌流時の過剰な炎症反応の制御・臓器障害軽減・予後改善に有効であることを動物実験で明らかにした。両者はすでに臨床の現場で一部取り入れ始められているが、今回の研究でその新しい意義が示された。今後のよりよい周術期管理の理解と発展につながると考えられ、学位授与に値するものと考えられる。