

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 三ツ井 崇司

迷走神経は人体で最も太い脳神経であるが、近年、炎症性サイトカイン伝達シグナルにおいて重要な役割を果たしていることが明らかになっている。神経末端から分泌されるアセチルコリンによりマクロファージ上の $\alpha 7$ ニコチン受容体が刺激され、侵襲時の炎症性サイトカイン分泌を抑制、加えて抗炎症性サイトカイン分泌を促進することにより、迷走神経は極めて重要な抗炎症性経路として働いている。

一方、感染を制御する生体防御機構の一つとして粘膜免疫があり、その中で腸管リンパ装置 (GALT ; Gut-associated lymphoid tissue)は中心的な役割を果たしている。GALT は主にパイエル板 (Peyer's patches; PP)、粘膜上皮間リンパ球 (intra-epithelial lymphocyte; IEL)、粘膜固有層リンパ球(lamina propria lymphocyte; LPL)によって構成される。消化管内腔より送られる抗原刺激は PP でリンパ球に提示され、感作されたリンパ球は全身をめぐった後、腸管の IEL や LPL、さらには肺胞や鼻腔粘膜に再分布され、全身で免疫学的バリアーを形成する。特に LPL は様々なサイトカインを産生し、免疫グロブリン A

(immunoglobulin A; IgA) の産生も促進する。この GALT のサイズ・機能の保持が全身の感染性疾患の予防につながると考えられており、手術などのような外科的侵襲をうけた患者ではより重要である。

以上より、迷走神経は抗炎症性シグナルの重要な伝達経路として知られ、GALT は感染性疾患の予防に関与していることが推測されている。一方、食道癌・胃癌の手術においては、リンパ節郭清のため迷走神経は全て切離されることが多い。従来、癌切除根治性が優先されており、迷走神経切離の生体に及ぼす影響についてはまったく明らかになっていないと言っても過言ではない。迷走神経切離 (迷切) によって抗炎症性経路が離断され炎症が優位となり、GALT の機能が低下し、それにより感染性合併症が発生しやすくなることが推測されるが、これまで迷切と GALT の関係を詳細に検討した報告はない。そこで本研究は、迷走神経切離と粘膜免疫、その中心をなす GALT との関連に焦点をあてて検討することを目的とした。

本研究結果をまとめると、迷走神経切離の影響として

- 1) POD14 に比較して POD20 は、腸管サイトカイン値、GALT 細胞数、IgA 値、いずれも有意に上昇し、sham 群と同じレベルに復する。
- 2) POD20 以降は、腸管サイトカイン値、GALT 細胞数、IgA 値、いずれも sham 群と同じレベルとなる。

3) 迷切後の術後早期 (POD8) には、GALT 細胞数や IgA 値に影響を及ぼさないが、sham 群でみられる LPS 投与後の GALT 細胞数減少がみられなくなる。

以上のことが判明した。

POD8~14 の時期における GALT の異常が迷切の特徴の一つと考えられる。この時期の一時的な腸管粘膜免疫能の低下、サイトカイン反応性の低下が示され、術後早期は“免疫麻痺”の状態となっている可能性が示唆される。

本研究にて、迷走神経切離が腸管免疫へ変化をもたらす事が初めて明らかになったことより、学位の授与に値するものと考えられる。