

## 審査の結果の要旨

氏名 李 基成

本研究は、迷走神経切離が生体に及ぼす影響を明らかにするため、マウス腸管虚血再灌流モデルおよびマウス肥満モデルを用いて、迷走神経の抗炎症作用と体重増加抑制作用の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウス腸管虚血再灌流(Gut I/R)モデルにおいて、迷走神経切離群では非迷走神経切離群に比べ有意に生存が増悪した。これにより迷走神経は Gut I/R 後の侵襲時生体反応調節に深く関与していることが示された。
2. 血中および小腸ホモジネート上清中のサイトカイン評価では、術後 6 時間の血中 IL-6 および MCP-1、術後 6 時間の空腸 IFN- $\gamma$ 、さらには術後 6 時間の回腸 MCP-1 レベルは、迷走神経切離群が非迷走神経切離群に比べて有意に高値であった。また、MCP-1 をはじめとする炎症性サイトカインは、血漿値および小腸ホモジネート上清値が正の相関を認め、局所と全身性の炎症反応は互いに関連していると考えられた。
3. 小腸組織像評価において、空腸の粘膜傷害度は、迷走神経切離群が非迷走神経切離群に比べて有意に高度であった。迷走神経切離による高度の小腸粘膜傷害は、上述の血中・小腸ホモジネート上清中の炎症性サイトカインプロファイルに呼応するものであった。
4. 小腸局所でのサイトカイン産生を評価する目的で、Gut I/R 後 3 時間で摘出した小腸を *ex vivo* で 3 時間培養した上清中のサイトカインレベルを測定したところ、空腸 MCP-1 レベルは、迷走神経切離群が非迷走神経切離群に比べて有意に高値であった。これにより、迷走神経切離によって Gut I/R 後の腸管由来の炎症性サイトカイン産生が引き起こされると考えられた。
5. 迷走神経切離が Gut I/R 後の生体に及ぼす影響における脾臓の関与は、脾臓組織サイトカインレベル、脾臓マクロファージ(細胞数・活性化)の点においては、本検討では明らかでなく、Gut I/R 時の生体反応修飾に迷走神経-脾臓の経路は大きな影響を及ぼしていないと考えられた。
6. 一方、迷走神経切離による体重増加抑制作用について、通常食摂取マウスと高脂肪食摂取による肥満マウスにおいて、迷走神経切離が術後の体重・摂食量に及ぼす影響を検討した。術後の体重変化率は、高脂肪食摂取(肥満)マウスでは術後 1-5 週、通常食摂取マウスでは術後 6-8 週において、迷走神経切離群が非迷走神経切離群に比べて有意に低値であった。これにより迷走神経切離による体重増加抑制効果は一時的なものであり、肥満症治療として期待されるような恒常的な作用を有する可能性は少ないと考えられた。

7. さらに、高脂肪食摂取(肥満)マウスにおいて、迷走神経切離と術後の食餌内容の変更(高脂肪食→通常食)が術後体重・摂食量に及ぼす影響について検討した。迷走神経切離群が非迷走神経切離群に比べて体重変化率が有意に低値となったのは、術後 1 週のみであり、迷走神経切離の一時的な体重抑制効果は、実臨床の肥満症治療で実践される食事内容の改善を加えることでむしろ消失した。

以上より、本論文は、迷走神経は Gut I/R 時の炎症反応制御に重要であり、迷走神経切離によって Gut I/R 後の局所・全身性の炎症反応が増悪することを明らかにした。また、肥満症治療の一術式として迷走神経切離の効果は一時的である可能性が示された。

本研究は、術後早期の炎症反応という点において、実臨床での迷走神経切離を伴う上部消化管手術後に生じる合併症の機序解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。