

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名 柳川 将志

重症患者に対しては、原疾患の治療と共に適切な栄養管理を行うことが重要である。経腸栄養は、静脈栄養と比べて腸管免疫能の維持能が高く、感染性合併症の発生を減少させることから、できるだけ経腸栄養を行うことが推奨されている。この経腸栄養による免疫能の維持には、腸管関連リンパ装置 (gut-associated lymphoid tissue : GALT) が関与していることが報告されている。

重症患者に経腸栄養を行う場合、胃に栄養チューブを設置して行うことが多いが、患者の病態によっては、腸瘻が使用される場合もある。腸瘻で栄養管理を行う場合は、胃など消化管の一部を栄養剤が通過しないが、このことが腸管免疫能にどのような影響をおよぼすかは分かっていない。また、使用する栄養剤の組成も腸管免疫に影響をおよぼすと報告されているが、どのような組成が感染防御能をより改善するかは不明な点が多い。

そこで本研究では、マウスに胃瘻、空腸瘻、回腸瘻を設置した経腸栄養管理モデルを作成し、これらを用いて、栄養投与部位の違いが腸管免疫におよぼす影響とそのメカニズム、さらに新規栄養剤の使用による GALT 修飾効果について検討を行った。

第 2 章では、マウスを経口摂取群 (ORAL)、胃瘻投与群 (GAST)、空腸瘻投与群 (JEJ)、回腸瘻投与群 (ILEO) の 4 群に分け栄養管理を行った。5 日間の栄養管理後、パイエル板 (PP)、腸上皮間 (IE)、粘膜固有層 (LP) のリンパ球数と表現型を検討した。同時に、小腸と呼吸器洗浄液中の免疫グロブリン A (IgA) 濃度を測定した。その結果、ORAL, GAST, JEJ の 3 群間で GALT 細胞数に違いは認められなかったが、ILEO 群では GALT 実効器官である IE, LP リンパ球数が他群に比べ減少した。一方、GALT 誘導器官である PP のリンパ球数は、4 群間で有意差を認めなかった。IgA 濃度は、JEJ, ILEO 群の鼻腔洗浄液で他群より低下する傾向を認め、経腸栄養の投与部位の違いが腸管、全身免疫に影響をおよぼすことが示された。

第 3 章では回腸瘻で IE, LP のリンパ球数が減少した機序を明らかにするために、JEJ, ILEO の 2 群を用いて栄養管理を行い、小腸を口側 1/2 (空腸)、肛門側 1/2 (回腸) に分け GALT への影響を検討した。さらに、各部位の腸管粘膜の変化を組織学的にも検討した。その結果、ILEO 群で栄養が通過していない空腸の IE, LP リンパ球数は JEJ 群と同程度に維持されるのに対し、栄養が通過している回腸で IE, LP リンパ球数が減少した。組織像では、ILEO 群で JEJ 群に比べ空腸側で絨毛高が低下し、回腸側で増加が認められた。

GALT に影響をおよぼすとされる各種メディエーター (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12p70, IL-10, IL-7, GLP-2, CCK) の血液、腸管組織中濃度を測定したところ、ILEO 群の回腸では炎症性サイトカインである TNF- α , IL-6, IL-12p70 の濃度が高く、回腸組織における炎症性変化が GALT リンパ球数減少に関与している可能性が示唆された。消化管ホルモンの

GLP-2 は、JEJ 群と比較して ILEO 群の回腸で上昇しており、ILEO 群回腸の絨毛高増加に関連していると考えられた。

第 4 章では、抗炎症効果が報告されている新規経腸栄養製剤が腸管におけるサイトカイン環境を調節し、腸管免疫を改善できるか検討した。マウスを標準的半消化態栄養剤投与群と抗炎症反応効果を有する新規免疫調整半消化態栄養剤投与群の 2 群にわけ、それぞれの栄養剤を 7 日間自由経口摂取させた。栄養管理後に血液および空腸、回腸組織のメディエーター(TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-12p70, IL-10)を測定し、全小腸の GALT 評価、粘膜 IgA 濃度を測定した。その結果、回腸組織中の TNF- α 、IL-6、IL-10 濃度は新規栄養剤投与群で低下が認められた。また、新規栄養剤群では標準栄養剤群に比べ、PP、LP のリンパ球数の増加が認められ、腸管洗浄液中 IgA 濃度も新規栄養剤群で増加を認めた。以上の結果から、抗炎症反応効果を有する新規栄養剤を使用することで、腸管のサイトカイン環境を調節し GALT リンパ球数および腸管洗浄液中 IgA 濃度を増加させることが示された。

以上本研究は、経腸栄養を行う際の栄養剤の投与部位によって腸管免疫に生じる影響が異なること、および栄養剤の組成を変えることでこれを修飾できることを明らかにしたもので、学術上、臨床応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（獣医学）論文として価値あるものと認めた。