

Title	Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model
Author(s)	田中, 伸生
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39526
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	田 中 伸 生
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 1 7 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 2 月 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Interleukin-1 receptor antagonist modifies the changes in vital organs induced by acute necrotizing pancreatitis in a rat experimental model (ラット壊死性膵炎モデルにおけるインターロイキン1レセプターアンタゴニストによる重要臓器障害の修飾)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門 田 守 人 (副査) 教 授 高 井 新 一 郎 教 授 松 田 暉

論 文 内 容 の 要 旨

【 目 的 】

重症膵炎の病態は、多臓器不全の病態に酷似しており、その発症には interleukin-1 (IL-1) を中心とした炎症性サイトカインが深く関与していると考えられる。Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) は生体内に存在するペプチドであり、IL-1 receptor に結合するがそれ自体は IL-1 様の作用を持たないために IL-1 阻害作用を示す。IL-1ra は炎症刺激により IL-1 にやや遅れて誘導され、炎症を終焉に向かわせると考えられるが、その機構がうまく作動しない場合には重篤な炎症反応が持続する。本研究では、重症膵炎における IL-1 の関与をラット実験膵炎モデルを用いて明らかにし、炎症性サイトカイン制御が重症膵炎の治療に応用できるか否かについて検討を行った。

【 方 法 】

1. ラット重症膵炎モデルの作成：250 - 300g の SPF-Wistar 系雄性ラットを用い、エーテル麻酔下に頸静脈及び大腿動脈にカテーテルを留置した。翌日、エーテル麻酔下に開腹し、6% デオキシコール酸 1ml/kg を膵管内に逆行性に注入し壊死性膵炎を作成した。代謝ケージに入れ覚醒状態で全身状態の観察を行うとともに、循環状態の指標として単位時間当たりの尿量を測定した。
2. IL-1ra 投与：頸静脈より recombinant human IL-1ra 10mg/kg を膵炎作成 15 分前に投与し、その後 24 時間持続投与 (5mg/kg/hr) した。対照群には同量の vehicle を投与した。
3. 生存率及び病理学的変化：Kaplan - Meier 法及び Generalized Wilcoxon 法で両群間の生存率を比較するとともに、病理学的変化を特に肺を中心に経時的に比較した。
4. 血中マーカーの測定：大腿動脈カテーテルから経時的に採血を行い、ラットの急性相反応蛋白である monitor peptide/PSTI-61 の濃度を当研究室で確立した RIA で測定した。また膵逸脱酵素であるアミラーゼ、リパーゼを酵素学的に測定し分散分析により比較した。

【結果】

1. 生存率は24時間後及び30時間後において有意に改善した (vehicle群 : 47%, IL-1ra群 : 92%, $p < 0.05$, 30時間後, Kaplan - Meier法)。Generalized Wilcoxon法でも同様に2群間の生存率に有意差があった ($p < 0.05$)。尿量は肺炎誘発後両群で著しく減少したが, IL-1ra投与群でのみ, その後時間の経過とともに増加した。
2. 脾局所病理所見では両群とも壊死性出血性脾炎像を呈し, その程度に差はなかった。一方肺では, vehicle群に見られた肺胞壁の肥厚および肺への好中球浸潤は, IL-1ra投与群では有意に抑制されていた。その他, 肝, 腎には両群間に差はみられなかった。
3. 血中リパーゼ値は, 肺炎誘発後3時間をピークとして上昇し36時間後に前値に復した。IL-1ra投与により血中リパーゼの変動パターンに変化はなかったが, 18時間後の値はvehicle群に比し有意に低値であった ($p < 0.05$)。血中アミラーゼ値は両群間に有意差はなかった。生体への侵襲の強さを反映すると考えられる血中PSTI-61値の上昇はIL-1ra投与により有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。

【総括】

1. 6%デオキシコール酸の脾管内逆行性注入により肺障害を伴う重症急性脾炎モデルをラットで作成した。
2. ラット重症急性脾炎モデルにおいてIL-1作用を阻害するIL-1raを投与することにより, 循環状態の悪化, 肺の病理学的変化などの全身性炎症反応が抑制され, 生存率の改善がみられた。

以上のことから, 重症急性脾炎の病態に炎症性サイトカインの一つであるIL-1が関与していることが明らかになった。またIL-1raは, 重症急性脾炎治療としてのサイトカイン・モデュレーションに応用可能であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は, 予後が非常に不良である重症脾炎を対象として, SIRS, MOFの見地から, その重症化メカニズムの解明と治療の可能性を検討したものである。ラット脾炎モデルにおいて, interleukin 1受容体拮抗作用を有するIL-1raを前投与することにより, 脾炎作製後に生じる血中IL-8, 急性相反応物質の上昇, 及び肺への好中球浸潤が有意に抑制されることを明らかにした。さらに, IL-1ra投与により, 脾局所の障害程度を大きく変えることなしに, ショックの軽減, 生存率の著明な改善が得られた。

これらの知見は, IL-1が脾炎重症化の重要な因子であることを初めて明らかにしたものである。また, 急性脾炎の治療が脾局所に対する療法にとどまることなく, MOFの観点から全体的に行われるべきであり, その手段としてサイトカインモデュレーションが有用であることを示しており, 学位の授与に値すると考えられる。