

機関番号：14202

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20791323

研究課題名（和文） バクテリアルトランスロケーションにおける神経原性炎症の役割

研究課題名（英文） The role of neurogenic inflammation for bacterial translocation

研究代表者

小泉 祐介 (KOIZUMI YUSUKE)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：60452257

研究成果の概要（和文）：バクテリアルトランスロケーション(Bacterial translocation:BT)は腸管より細菌や毒素が進入することにより生じる病態であり、通常では生じないが重症の患者に生じやすく、ひとたび生じると致命的となる。今回我々はリポポリサッカライド (lipopolysaccharide: LPS) を用いて腸管よりの進入形態につき調査を行ったところ、LPSは腸管粘膜のある特定の細胞から進入していることが明かとなった。また腸管の刺激（炎症、拡張）により吸収が促進されている可能性が考えられた。今後この現象につき引き続き調査を行う方針としている。

研究成果の概要（英文）：Bacterial translocation is the disease that the pathogen and toxins cross the intestinal barrier systems. It is not a frequent event in healthy people, however, in critically ill patients, bacterial translocation may increase the morbidity and mortality. We investigate the ingress of toxin into intestinal mucosa by using a lipopolysaccharide (LPS). LPS was observed in a particular cell at intestinal mucosa. Intestinal stimulations (inflammation and dilation), furthermore, enhance the bacterial translocation. We will continue further investigations about that phenomenon.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：バクテリアルトランスロケーション 神経原性炎症 LPS

## 1. 研究開始当初の背景

消化管粘膜のバリアーを通過し、細菌やエンドトキシンが生体内に移行する現象はBacterial Translocation(BT)と呼ばれており、重篤な感染症や外傷・術後の合併症時の大きな問題となるため、以下のような様々な取り組みがなされている。

- ① エンドトキシン吸着カラムによるエンドトキシン吸着療法やサイトカイン吸着療法といったアフエレーシス療法。
- ② エンドトキシンが結合するレセプターである Toll-like receptor 4 に対する阻害薬 (E5564, TAK-242)。

- ③ B Tの原因である腸管内の細菌および真菌を減少させるため、経口的に非吸収性の抗生物質および抗真菌薬を投与する選択的腸管内除菌法
- ④ 経静脈栄養を行うことにより生じる腸管粘膜の萎縮、免疫バリアーの低下を防ぐための侵襲後早期の経腸栄養およびグルタミンや、n-3系不飽和脂肪酸、核酸といった栄養素の経腸投与。などがあげられる。

①に関しては、エンドトキシンやサイトカインを除去するといった対症療法の分類にあたり、原因となっているB Tに対する治療では無い。②は現在治検中であり、治療効果に対しても未知数である。③は、臨床的なエビデンスは出ておらず、抗菌剤を投与するため耐性菌の出現が危惧されている。④に関してもB Tの頻度は減少するが、全身状態の悪化に伴い頻度は上昇することが予想され、経腸栄養が利用できない病態も多く存在する。このように効果のあるとされている治療法においても、B Tは今もなお完全に防ぐことが難しい病態であり、ひとたび生じると、在院日数を増加させ、多額の治療費を要するだけでなく、死亡率をも上昇させている。これにはB Tの発症機序が多岐に渡っており一つの現象においての原因とその治療法が確立していないためと考えていた。

## 2. 研究の目的

申請者は、現在までの臨床経験より、B Tの発症機序に対して主に次の4つの病態が存在すると考えている。

- ① 腸管の機械的拡張による腸管透過性の亢進（腸閉塞時にB Tは生じやすい）。
- ② 高サイトカイン血症による腸管透過性の亢進。
- ③ 腸炎等の腸管自体の炎症、腸管透過性の

亢進。

- ④ 経静脈栄養による腸粘膜の萎縮によるバリアー機能の破綻。

高サイトカインにより腸蠕動は抑制され、偽腸閉塞状態になることは臨床上日常的に見られることであり、腸炎にても腸管の拡張は生じうる。腸炎によりバリアー機能は著しく損傷されるであろうし、腸閉塞時にも非生理的な拡張により腸管の炎症は生じているはずである。臨床上はこれらの要素が重なり合い、最終的に腸管内容物である生菌や毒素が循環血液中に入り込むため、B Tの病態がはっきりしないのではないかと考えている。これらの要素に対してそれぞれの対応法が個別に検証できれば、B Tの病態解明に役立ち、その治療法も個別に対応できる可能性があると考えた。

## 3. 研究の方法

本研究においては、ループ状に閉鎖された腸管内に FITC にてラベルされた LPS を注入し、3時間後に門脈血から採血した血液中の FITC 濃度を測定するといった簡便な方法で B Tを観察し、さらにその他のB Tを生じさせやすい環境（腸管の機械的拡張による腸管透過性の亢進、高サイトカイン血症による腸管透過性の亢進、腸炎等の腸管自体の炎症）を実験的に与え、その影響を検討し、B Tの有効な治療法を勘案するものである。

## 4. 研究成果

マウスの腸管内にLPSを注入し、1時間後に門脈から採血した血液中のLPS濃度を測定したところ、腸炎が誘発され、腸管の炎症が顕著になるほど血液中のLPS濃度が上昇した。また、実験的腸閉塞モデルマウスにて同様の実験を行ったところ、門脈血液中のLPS濃度は上昇していた。このことから、炎症による

B Tと腸閉塞によるB Tは相乗作用を持つことが示唆された。そこで、腸管上皮のどの部分からB Tが生じているかを FITC にてラベルされた LPS を腸管内に投与し、共焦点レーザー顕微鏡にて観察したところ、腸管上皮の特定の細胞が蛍光を発しており、その細胞より BT が生じている可能性が高いと考えられた。実験的腸閉塞モデルマウスにても共焦点レーザー顕微鏡による観察にて同様の所見が得られた。このことから、腸閉塞時（腸管内圧上昇時）に促進されるB Tは、特定の細胞による調節にて行われている可能性が示唆された。これらの結果を今後の研究に役立てたいと考えている。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計0件）

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

小泉 祐介 (KOSIZUMI YUSUKE)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：60452257