

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592014

研究課題名（和文） 重症患者における多臓器不全発症のメカニズム解明の試み

研究課題名（英文） Approach to elucidate the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill patients

研究代表者

田畑 貴久（TABATA TAKAHISA）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：90278200

研究成果の概要（和文）：

我々は重症患者における臓器不全の病態が糖尿病末期患者と似た部分があることから、多臓器不全発症のメカニズムを調査した。病理解剖症例の主要臓器を調査したところ、臓器不全患者において、肝臓・腎臓にプロインスリン陽性細胞が出現しており、これらの細胞はTNF- $\alpha$ も共陽性であった。高血糖・高サイトカインにより骨髄に出現したプロインスリン陽性異常細胞が、多臓器不全を引き起こしている可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

On the aspect that the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndromes (MODS) is resembles to that of end-stage diabetes mellitus (DM) patients, we investigated the mechanism of MODS by referring the results of recent advance of DM research. In patients who died by MODS, we found the proinsulin positive cells in both kidney and liver. These cells were also TNF-alpha positive in confocal study. These results suggest that the high glucose induces proinsulin positive cells in bone marrow, and those cells invade to visceral organs, release a TNF-alpha, and resulted in MODS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：多臓器不全、インスリン、骨髄細胞

## 1. 研究開始当初の背景

過大侵襲術後や多発外傷後、重症感染症等の重症患者は集中治療を必要とし、現代の医学をもってしても高い死亡率を呈している。このような重症患者においては、易感染性により感染のリスクが増大し、敗血症やDIC ひいては多臓器不全に進行し

患者を死に至らしめている。多臓器不全となる原因については血管内皮細胞の傷害による末梢循環不全や、微小血管の血栓症による臓器虚血が原因とされているが、そのメカニズムについては研究開始当初も現在も未だ明らかとはされていない。

## 2. 研究の目的

重症患者においては、炎症性サイトカインや、カテコールアミン、グルカゴン、コルチゾールなどが過剰分泌され、糖新生を促進し、末梢のインスリン抵抗性を増加させ、高血糖状態となることが知られている。Burgheらは、ICU入室患者にインスリンを投与し、血糖値を80mg/dl以上、110mg/dl以下にコントロールする Intensive insulin therapy を行うことにより、死亡率を減少させるだけでなく、血液透析が必要となった率、人工呼吸器の使用期間、輸血率、末梢神経障害率、高ビリルビン血症率、敗血症を生じた率のいずれをも有意に減少させたと報告した (Burghe et al, New Engl J Med;345(19):1359-67, 2001)。血糖値110mg/dl以下という数値は、成人の空腹時血糖における糖尿病診断の基準となる数値であり、生体において、病的な高血糖状態が多臓器不全への進行のリスクファクターとなっていることが示唆される。一方、糖尿病患者においても腎不全、肝機能異常、末梢神経障害といった重傷患者における多臓器不全でよく見られる徴候が、糖尿病によるものとは発症期間に差があるものの認めることができる。その成因について小島らは、高血糖状態においてはプロインスリン産生細胞が、骨髄、肝臓、脂肪細胞に認められ、これらの細胞は骨髄細胞に由来することをマウスにて観察し (Kojima H et al. PNAS;101(8):2458-63, 2004)、糖尿病モデルマウスにて坐骨神経に骨髄細胞由来のプロインスリン産生細胞が融合し、糖尿病性の神経障害の成因となっている可能性につき報告した (Terashima T, Kojima H et al. PNAS ; 102(35)12525-12530, 2005)。我々は、重症患者においても、Burgheらの報告で正常血糖状態が多臓器不全の頻度を低下させることから考えて、糖尿病と同じく、骨髄細胞よりの異常な細胞の各臓器細胞への融合が多臓器不全の発症に関連しているのではないかと考え、証明しようと考えた。

### 3. 研究の方法

我々は、まず多臓器不全にて死亡された患者において、病理解剖を行い、当院に臓器が保存されているケースにて病歴を調べ、患者の主要臓器(心臓、肺、肝臓、腎臓)に対し、インスリン、プロインスリンの免疫染色、CD抗原マーカーの免疫染色を行い、臓器内、内皮細胞における発現に

ついて検討し、多臓器不全とプロインスリン陽性細胞との関連を調べる。次に、末梢血液中より、骨髄由来インスリン陽性異常細胞をフローサイトメトリーにて分離し、細胞の特性を把握し、どのような場合に上昇するかを観察することにより、骨髄由来インスリン陽性異常細胞による多臓器不全発症のメカニズムについて明らかにすることを考えた。

### 4. 研究成果

臓器不全の生じている患者において、主要臓器、特に肝臓・腎臓にプロインスリン発現細胞を認め、それらの細胞はTNF-alphaの発現も陽性であった。骨髄より各臓器に移行したプロインスリン陽性異常細胞が、炎症性サイトカインを産生し、臓器不全を引き起こしている可能性が示唆された。次に病理献体症例の死亡に至る過程を検討したところ、重篤な病態となってから3日以内に亡くなられた糖尿病を有しない患者群においては、プロインスリン陽性細胞は主要臓器において殆ど観察されなかった。しかし、糖尿病を有する患者はもちろん、重篤な病態となってから3日以上経過した、糖尿病を有しない患者群においても、プロインスリン陽性細胞が肝臓、腎臓において強く発現していた。マウスの実験にて高血糖状態が3日以上続くと骨髄にプロインスリン陽性異常細胞が出現するとの報告と一致する結果となった。

末梢血液中より、骨髄由来インスリン陽性異常細胞をフローサイトメトリーにて分離することを試みたが、良い結果を得ることは出来なかった。そこで血中の白血球中のプロインスリンmRNAの発現の定量化を試みたところ検出は可能であった。現在、重傷度との関連の調査を継続中であり、今後、異常細胞と多臓器不全との関係をより明らかとしていき、世間に公表していきたいと考えている。

### 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)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田畑 貴久 (TABATA TAKAHISA)  
滋賀医科大学・医学部・講師  
研究者番号：90278200

(2) 研究分担者

松村 一弘 (MATSUMURA KAZUHIRO)  
滋賀医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：50378486

研究分担者

藤野 和典 (FUJINO KAZUNORI)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70402716

(3) 連携研究者

なし