

助成の種類：国際交流助成

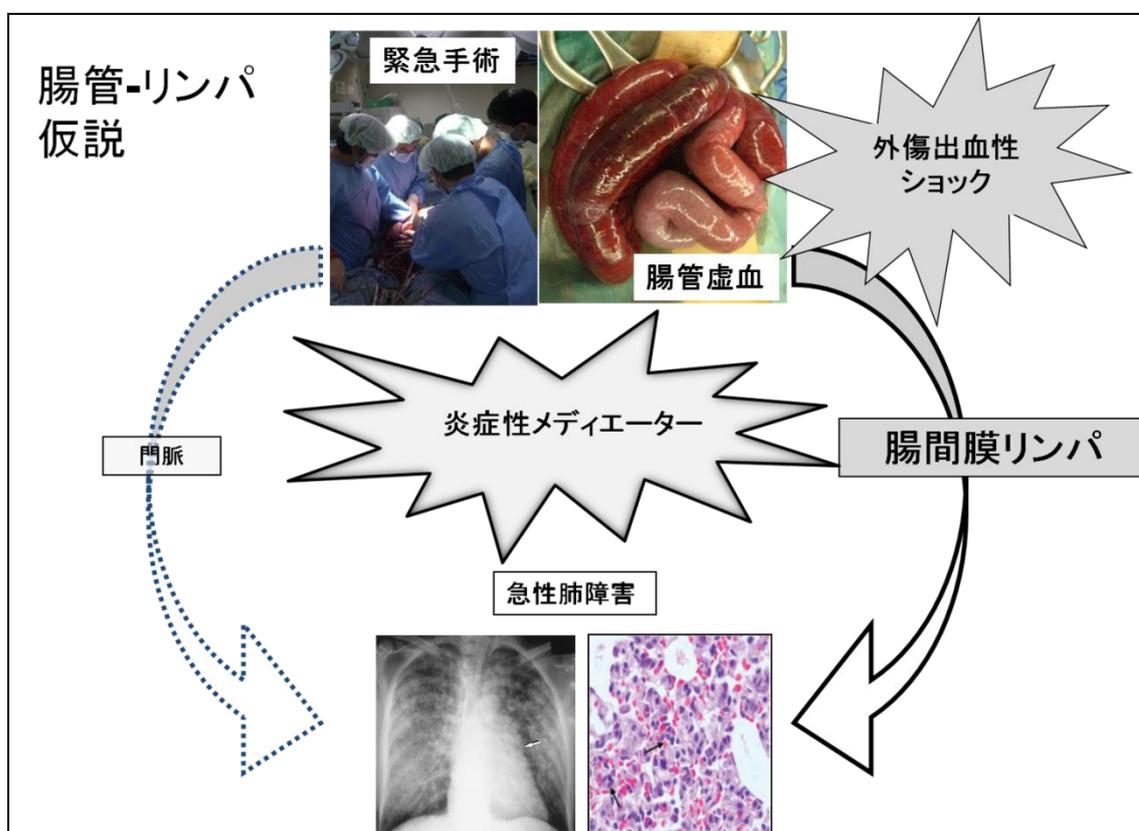
研究テーマ：頸部迷走神経電氣的刺激は外傷出血性ショックに続発する多臓器障害を抑制する。－腸間膜リンパ管を介したメカニズムの解明

氏名：森下 幸治

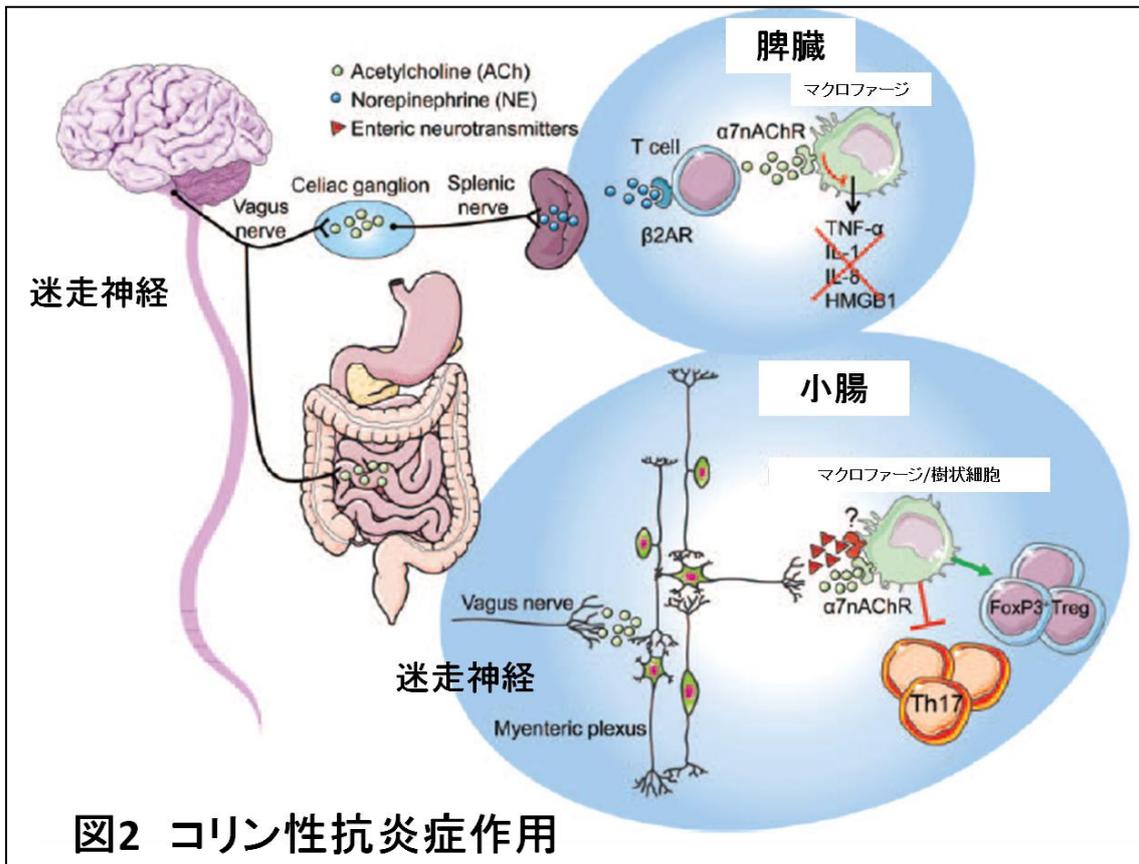
所属：カリフォルニア大学 サンディエゴ校 外科 外傷部門

【背景】

臨床現場において外傷、出血性ショックに対して初期治療は成功してもその後、急性肺障害および多臓器障害などの致死的な病態を続発する事が多い。これらの病態に対して現在、いくつかの治療のストラテジーはあるものの依然として治療困難な病態である¹⁾。外傷出血性ショックにより、腸管の虚血が引き起こされ、その後、輸液や輸血により虚血腸管に再灌流が起こると、サイトカインや脂質のメディエーター等の炎症を惹起するメディエーターは門脈ではなく腸間膜リンパ管を介して急性肺障害をはじめとした多臓器障害を引き起こすと考えられている²⁾⁻³⁾ (図1)。



さらに近年、出血性ショック、熱傷などの急性病態において、頸部迷走神経の電氣的刺激は、腸管障害を抑制することが知られている³⁾⁻⁶⁾。この抑制効果は、頸部迷走神経の電氣的刺激が、図2の如く腸管神経系を介して腸管に作用し腸管障害の抑制等を引き起こすと考えられている⁴⁾。しかしそのメカニズムに関しては未だ不明な点も多い。



(文献6の図を改編)

カリフォルニア大学サンディエゴ校外科外傷部門は、急性病態における頸部迷走神経の電気刺激を用いた腸管神経系の研究で世界をリードしている施設である。そこで今回の留学では、外傷出血性ショックにおける頸部迷走神経刺激の効果を腸管および腸間膜リンパ液中の免疫細胞の観点から研究することとなった。

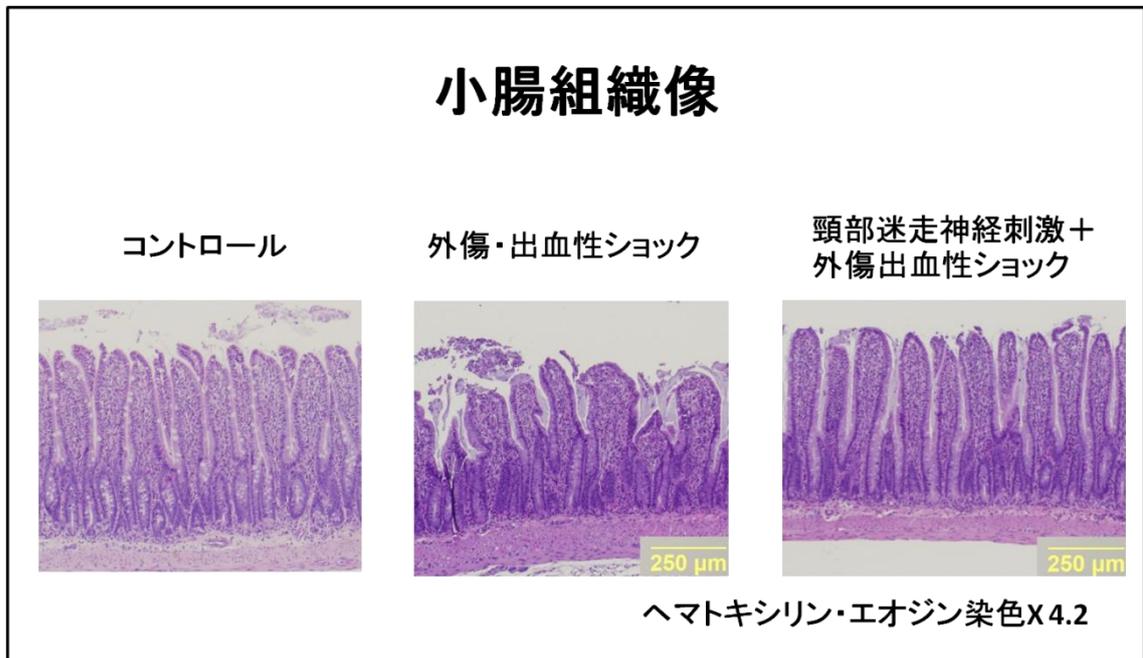
【実験方法】

雄性 Sprague Dawley ラット (300-350g) をケタミン、キシラジンにて腹腔内麻酔を行った。その後、大腿静脈、動脈、腸間膜リンパ管にカニューレションを行った。大腿静脈より脱血 (1ml/分) を行い平均血圧 35 mmHg に至った後、この血圧を 60 分間維持した。ショック期の終了後、頸部迷走神経を 2mA で 10 分間電気刺激を行った。さらにその後、脱血した血液とその 2 倍量の生理食塩水を用いて蘇生を行った。検体として腸管および腸間膜リンパ液を採取した。腸管の組織分析にはヘマトキシリン・エオジン染色を行った。腸管、腸間膜リンパ液中の細胞成分は処理した後、蛍光物質を標識した抗体を用い、フローサイト

メトリーを用いて細胞表面分子の発現を分析した。

【結果】

コントロールラット、外傷出血性ショックラット、更には頸部迷走神経刺激＋外傷出血性ショックラットのヘマトキシリン・エオジン染色による小腸病理組織像は以下の様であった。コントロール動物と比べ、外傷出血性ショック動物は小腸の障害を認めた。頸部迷走神経刺激は、外傷出血性ショックによる小腸障害を軽減した。



ショック後の腸管および腸間膜リンパ液はショック前と比べ免疫細胞の変化が認められた（詳細は後日論文予定）。

【まとめ】

今回の留学では、ラットの外傷出血性ショックモデルにおける頸部迷走神経刺激による免疫系の関与に関する研究を行っている。

この研究により、頸部迷走神経刺激が腸管および腸間膜リンパ液中の免疫細胞に関与する事が更に明らかになれば、今後の外傷出血性ショックに続発する急性肺障害および多臓器障害に対する治療に進歩をもたらす可能性が高いと思われる。

最後に、今回の国際交流助成金にてフローサイトメトリー分析に用いる抗体

等を購入させて頂きました。有難うございました。

【参考文献】

1. Deitch EA. Gut lymph and lymphatics: a source of factors leading to organ injury and dysfunction. *Annals of New York Academy of Science*. 2010; 1207(1): E103-111.
2. Magnotti LJ, Upperman JS, Xu DZ, et al. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. *Annals of Surg*. 1998; 228 (4): 518-527.
3. Gonzalez RJ, Moore EE, Biffi WL, et al. The lipid fraction of post-hemorrhagic shock mesenteric lymph (PHSML) inhibits neutrophil apoptosis and enhances cytotoxic potential. *Shock*. 2000; 14 (3): 404-408.
4. Reys LG, Ortiz-Pomales YT, Lopez N, et al. Uncovering the neuroenteric-pulmonary axis: vagal nerve stimulation prevents acute lung injury following hemorrhagic shock. *Life Science*. 2013 Apr 19; 92 (13): 783-92.
5. Krzyzaniak MJ, Peterson CY, Cheadle G, et al. Efferent vagal nerve stimulation attenuates acute lung injury following burn: The importance of the gut-lung axis. *Surgery*. 2011 Sep; 150 (3)
6. Matteoli G et al. The Vagal innervation of the gut and immune homeostasis, *Gut*, 2012 Sep 29