

論文審査の要旨

報告番号	総研第 430 号	学位申請者	鳥飼 源史
審査委員	主査	小林 裕明	学位 博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	夏越 祥次	副査 岩元 一朗
	副査	河野 嘉文	副査 上野 健太郎

Prophylactic efficacy of enteral miconazole administration for neonatal intestinal perforation and its potential mechanism

(新生児消化管穿孔に対する予防的経口ミコナゾール投与の有効性と作用メカニズムに関する研究)

新生児消化管穿孔(以下 IP)は、壊死性腸炎や限局性小腸穿孔等を原因とする重篤な外科疾患であり、主に超低出生体重児に起こる。ミコナゾール(以下 MCZ)はカンジダ症などに使用される抗真菌薬であるが、2002 年より鹿児島市立病院において、超低出生体重児のカンジダ症に対する MCZ の予防的経口投与を開始し、その結果、IP の罹患率が有意に減少した。これらの経験をもとに学位申請者らは、IP の発生因子とされている虚血、低酸素、炎症の 3 つの因子に着目し、以下の実験により MCZ の IP 予防のメカニズムについて調べた。

I. 8 週齢の Balb/c マウスを Control 群と MCZ 群の 2 グループに分け、①Control 群は PBS を 3 日間経口投与 (n=10)、②MCZ 群は MCZ(10mg/kg/日)を 3 日間経口投与 (n=10)した。4 日目にそれぞれのマウスを全麻下に開腹し、上腸間膜動脈(以下 SMA)を結紮して腸管虚血モデルを作成。SMA 結紮から 60 分後に小腸を採取し、HE 染色にて虚血による腸管組織障害の程度を比較した。

II. ヒト腸管上皮細胞 Caco2 を MCZ 添加培養液で 24 時間前処置した後、HL60(ヒト白血球細胞、 1×10^5 /ml)と 24 時間共培養して炎症モデルを作成し、培養液中 Interleukin-8(以下 IL-8)を ELISA にて評価した。

III. Caco2 を MCZ 添加培養液で 24 時間前処置した後、MCZ 無添加培養液中で 15 時間の嫌気培養を行い、培養液中の High mobility group box 1(以下 HMGB1)を ELISA にて評価した。

その結果、

I. 虚血開始 60 分後の腸管の絨毛構造は Control 群で高度に破壊されたが、MCZ 群では保たれていた。

II. 培養液中の IL-8 濃度 (pg/ml) : Control 群 (MCZ 無添加+共培養) 955.88 ± 38.53 、MCZ 群 (MCZ 添加+共培養) 392.88 ± 36.34 と、MCZ 群において有意な IL-8 の抑制を認めた ($p < 0.01$)。

III. 培養液中の HMGB1 濃度 (ng/ml) : Control 群 (MCZ 無添加+嫌気) 167.33 ± 4.25 、MCZ 群 (MCZ $10 \mu\text{M}$ 添加+嫌気) 86.21 ± 4.8 、MCZ 群 (MCZ $20 \mu\text{M}$ 添加+嫌気) 9.2 ± 1.02 、MCZ 群 (MCZ $30 \mu\text{M}$ 添加+嫌気) 9.39 ± 2.48 と、MCZ の前処置濃度による dose dependent な HMGB1 の抑制効果を認めた。

これらの結果から、MCZ の虚血腸管に対する組織保護作用、炎症環境下の IL-8 産生抑制作用、低酸素環境下の HMGB1 産生抑制作用などのメカニズムが、IP の予防効果に関与している可能性が示された。

本研究は、MCZ の内服による新生児 IP の罹患率の減少という臨床知見に対して、その予防メカニズムを調べたものである。マウスと腸管上皮細胞を用いた実験の結果、MCZ のもつ抗真菌作用以外の多面的作用(組織の虚血耐性の向上、抗低酸素作用、抗サイトカイン作用)が影響している可能性を示した点において、非常に意義深く、また臨床的にも有用な研究である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。