

敗血症における β 遮断薬のアポトーシス抑制効果

鈴木 武志

研究目的・意義・予想される成果

本研究の目的は、ラット敗血症モデルを用いて、脾臓リンパ球、末梢血中リンパ球、腸管内リンパ球および心筋細胞のアポトーシスに対する β 遮断薬の効果を検討することである。敗血症の死亡率は依然として高く、生存率を改善する有効な治療法は数少ない。以前より、敗血症では、早期からリンパ球アポトーシスによる免疫能の低下が生じており、リンパ球アポトーシスを抑える治療が免疫能を維持して敗血症死亡率を改善することが指摘されていた。また、敗血症心機能障害の原因の一つには、心筋アポトーシスの関与が指摘されている。よって、アポトーシスをターゲットとする治療法は、新たな治療戦略として期待できる。リンパ球や心筋アポトーシスの機序の一つに、カテコラミンの関与が指摘されている。In vitro study では、カテコラミンによるリンパ球および心筋細胞への刺激がアポトーシスを誘導することが報告され、動物実験では、出血性ショックや過度の運動時に生じる脾臓リンパ球および腸管内リンパ球のアポトーシスが、 β 遮断薬の投与によって抑制されることが報告されている。さらに、敗血症では内因性カテコラミン濃度が非常に高いことが知られており、敗血症におけるリンパ球および心筋のアポトーシスにもカテコラミンによる交感神経刺激が寄与している可能性が高い。これまで我々の研究室では、周術期における心合併症を軽減するなど、臨床における有効性が認められている β 遮断薬に着目し、敗血症に対する β 遮断薬の投与が、心機能障害を抑え、腸管形態ならびに機能を維持し、死亡率を改善するなどの効果を証明してきた。よって、本研究では、敗血症に対する β 遮断薬の投与によって、リンパ球および心筋のアポトーシスが抑制され、生存率の改善につながることを予想される。本研究において、敗血症に対する β 遮断薬投与のアポトーシス抑制効果が証明できれば、敗血症における β 遮断薬の臓器保護効果の可能性がさらに広がり、臨床応用への期待が高まるものと考えている。

実験方法概要

1. まず、カテコラミンによる刺激がリンパ球アポトーシスを誘導するかどうかを in vitro 実験にて検討する。
2. 全身麻酔下にて、マウス (C57BL6、25-30g、♂) から脾臓を摘出する。
3. 脾臓から T リンパ球のみを抽出した後、様々な濃度のカテコラミンにて刺激して、24 時間後にアポトーシスを評価する。
4. マウス (C57BL6、25-30g、♂) に対し、全身麻酔下で盲腸穿孔術を行い、敗血症モデルを作成する。
5. 直ちに無作為に、生理食塩水のみを投与する対象群とエスモロールの持続皮下注を行うエスモロール群の 2 群に分ける。
6. 24 時間後に、全身麻酔下にて心臓、脾臓および腸管一部の摘出を行い、同時に採血を行う。
7. 心筋細胞および脾臓リンパ球、腸管内リンパ球のアポトーシスを検討する。