

# 要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	熊 谷 厚 志
主 論 文 題 名				
The Neutrophil Elastase Inhibitor Sivelestat Suppresses Accelerated Gastrointestinal Tumor Growth <i>via</i> Peritonitis After Cecal Ligation and Puncture (盲腸結紮穿刺法による腹膜炎に伴う腫瘍増殖促進と、好中球エラスターゼ阻害薬 (Sivelestat) によるその抑制)				
(内容の要旨)				
<p>術後合併症に伴う炎症ががんの再発、増大を促進する可能性については既に報告されている。本研究では腫瘍増殖が盲腸結紮穿刺法 (CLP) による腹膜炎で促進されるか、またそれが好中球エラスターゼ阻害薬 (Sivelestat) により抑制されるかを検証した。</p> <p>C57BL/6マウスをCLP施行群、CLP施行およびSivelestat投与群、Control (単開腹) 群に分け、背部皮下に移植したマウス結腸癌細胞 (CT26) の増殖を比較した。また、腫瘍増殖促進および抑制に関わる因子を探るため、各種サイトカイン血中濃度を経時的に測定した。CLPは以下の手順で施行した。吸入麻酔下に開腹し盲腸を露出した後、先端から1cmの位置で結紮し、結紮された盲腸の中央を26G針で穿刺した。盲腸を腹腔内に還納し、創を結節縫合で閉鎖した。手術施行翌日、背部皮下にCT26 (<math>1 \times 10^4</math>個) を移植した。CLP/Sivelestat群ではSivelestat (30 mg/kg/日) を14日間連日皮下注射した。腫瘍体積を移植後7日毎に、サイトカイン濃度をCLPから4, 8, 24, 96時間後に測定した。腫瘍体積の経時変化は一般線形モデル (反復測定) を用い、サイトカイン濃度は分散分析を用い統計解析した。</p> <p>CLP群ではControl群に比べ有意に腫瘍増殖が促進された (<math>p=0.001</math>)。CLP/Sivelestat群ではCLP群に比し有意に腫瘍増殖が抑制された (<math>p=0.001</math>)。インターロイキン (IL) -6濃度はCLP群でControl群に比し有意に高く (<math>p&lt;0.001</math>)、Sivelestat投与により有意に抑制された (<math>p=0.042</math>)。IL-10濃度はCLP群でControl群に比し有意に高く (<math>p=0.006</math>)、Sivelestat投与により抑制傾向が見られた (<math>p=0.634</math>)。</p> <p>CLPは腫瘍増殖を有意に促進した。これはがん手術後の合併症に伴う全身性炎症反応と遠隔臓器での腫瘍増殖の関連を示唆するモデルであるという点で意義深い。各群間でのIL-6濃度の差はIL-6の腫瘍増殖促進作用を反映していると考えられた。IL-10はCARS (Compensatory anti-inflammatory response syndrome) のマーカーの1つであり、CLP群での上昇はCARSに伴う免疫抑制により腫瘍増殖が促進された可能性を示唆した。SivelestatがCLPにより促進された腫瘍増殖を抑制する機序として、1. 好中球エラスターゼを抑制することによる抗腫瘍効果、2. CARSを抑制することによる抗腫瘍効果、3. 直接的殺細胞効果の3つが考えられた。</p> <p>CLPによる腹膜炎は背部皮下に移植されたCT26の増殖を有意に促進した。SivelestatはCLPにより促進された腫瘍増殖を有意に抑制した。</p>				