

図2. 各種濃度のPMA刺激による内皮細胞単層の透過性低下

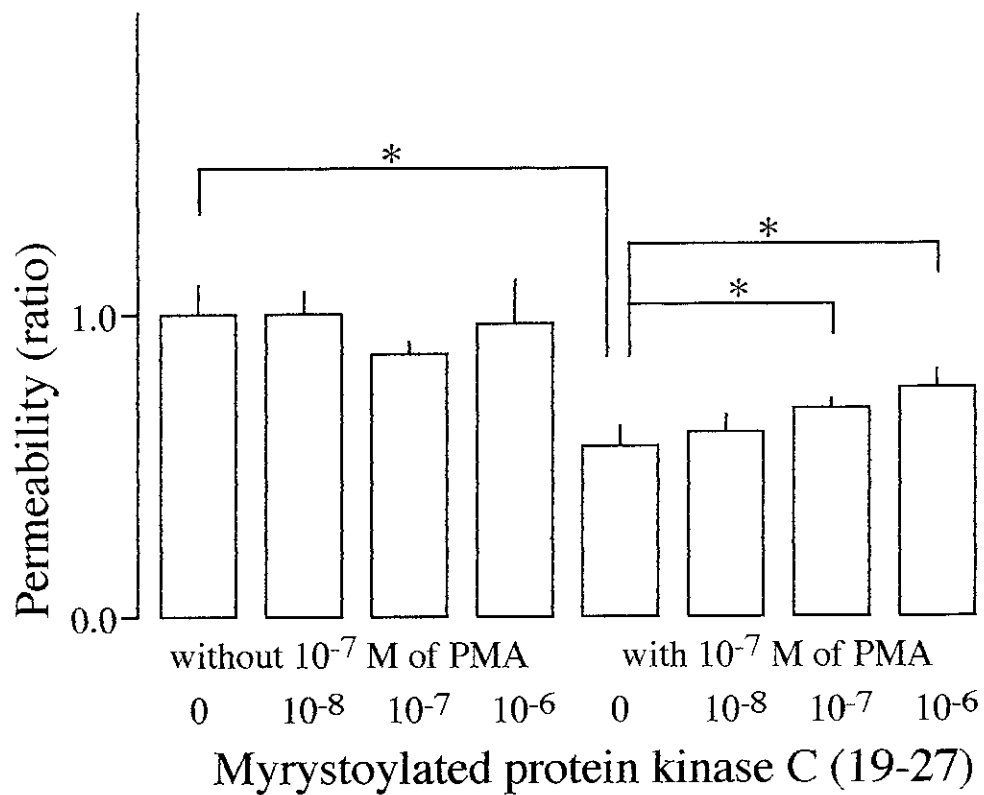
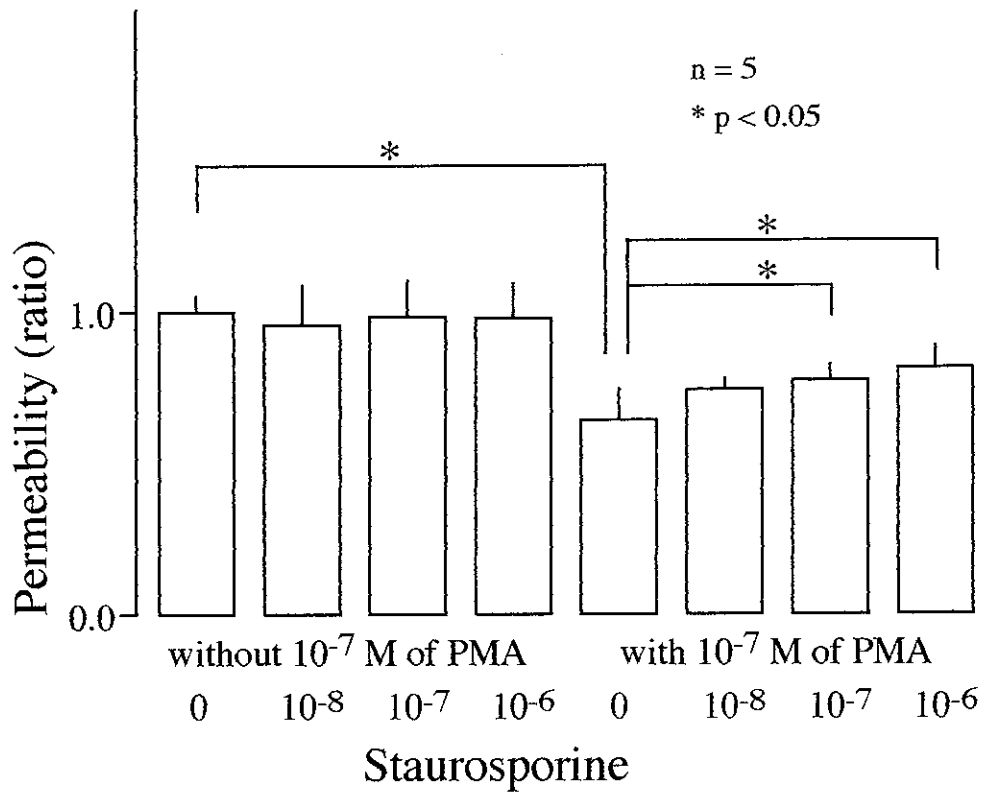


図3. 10^{-7} M PMA による内皮細胞単層透過性低下に対する protein kinase (上段) 及び PKC 阻害剤 (下段) の効果

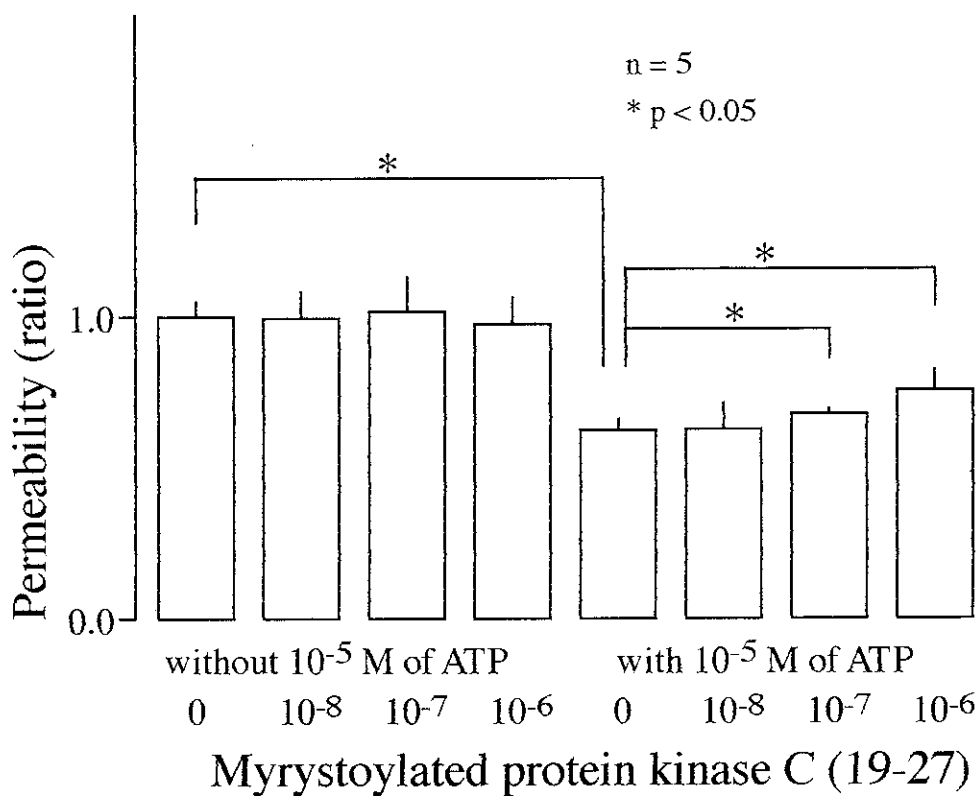
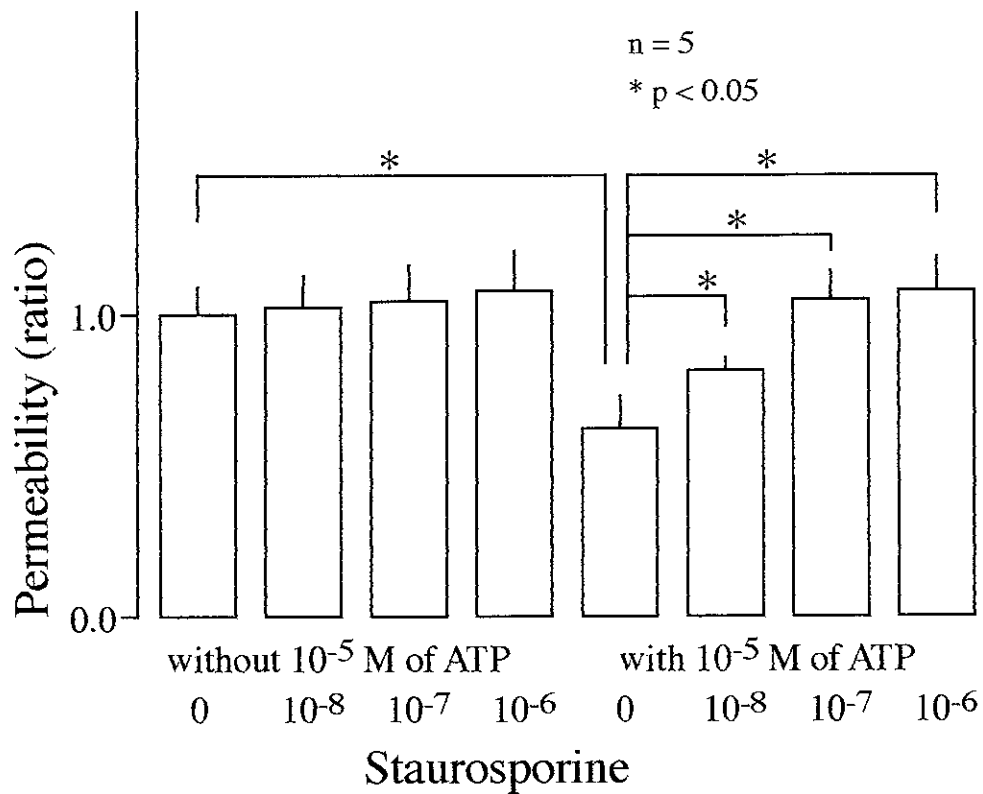


図4. 10^{-5} M ATPによる内皮細胞単層の透過性低下に対する protein kinase (上段) 及び PKC 阻害剤 (下段) の効果

考 察

内皮細胞が、細胞外 ATP の刺激を受けて、その形態を変化させることは Kent *et al.* により報告されている⁴⁾。しかし、その変化が、細胞障害を示唆しているのか、細胞機能の活性化を示唆しているのかは未だに不明である。今回の研究結果からは、ATP が内皮細胞単層のバリア機能を刺激するものであることが示唆された。本実験系で、内皮細胞単層の透過性が低下する機序として、細胞-細胞間や細胞基質間の細胞接着の増加や、細胞骨格の変形による細胞と細胞との間隙の狭小化が考えられる。細胞に作用する因子としては、basic FGF による PKC 増加が内皮細胞の細胞骨格を変化させて細胞の形態を変化させることが知られている。同様の変化が ATP によって引き起こされていることが想定され、ATP の内皮細胞に対する作用として注目される。細胞内の ATP 濃度は mM の濃度であり、今回の実験での ATP 濃度から、一つの内皮細胞が障害され、その内皮細胞内 ATP が放出されると、周囲の細胞が反応して、内皮細胞単層のバリア機能を維持する方向に働くのではないかという仮説が成り立つ。つまり、最初は何らかの機序である臓器の内皮細胞が障害を受けると、その障害された内皮細胞から放出された ATP が paracrine 的に周囲の内皮細胞に作用して、その内皮細胞の透過性を低下させる防御機構があるとも考えられる。

In vivo で投与された ATP が実際に臓器の内皮細胞に作用するかは不明である。ATP を血管透過性亢進に対する治療として用いるとすれば、投与する ATP のキャリアの開発や、ATP によって各種臓器の内皮細胞骨格がどのように変化するかなどについて、さらなる研究が必要であろう。

参 考 文 献

- 1) Martin W, Cusack NJ, Carleton JS, et al. Specificity of P₂-purinoceptor that mediates endothelium-dependent relaxation of the pig aorta. *Eur J Pharmacol* 1985; 108: 295-9.
- 2) Needham L, Cusack NJ, Pearson JD, et al. Characteristics of the P₂ purinoceptor that mediates prostacyclin production by pig aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1987; 134: 199-209.
- 3) Kent KC, Harrington EO, Chang JD, et al. Requirement for protein kinase C activation in basic fibroblast growth factor-induced human endothelial cell proliferation. *Circ Res* 1995; 77: 231-8.
- 4) Takeda T, Yukioka T, Shimazaki S. Ascorbic acid decreases the permeability of a mesothelial cell monolayer. *Proceeding of 9th European congress of intensive care medicine*. 1996: 425-8.

重症急性膵炎時のサイトカイン制御に関する実験的研究

研究報告者 松野正紀

東北大学第一外科

共同研究者 武田和憲 渋谷和彦 砂村眞琴

酒井義博

要旨：平成9年度研究報告書において、われわれはマウス胆汁酸膵炎モデルを作製し、サイトカインの変動を解析し、報告した。今回、膵酵素阻害剤のサイトカインの変動に及ぼす影響について検討した。マウスの胆膵管に5%DCAを注入、膵炎作成後、膵周囲に0.1%FUT生食水溶液0.2mlを散布し、アミラーゼ、サイトカインの変動、72時間後の生存率について検討した。有意差はないもののFUT投与群に生存率の改善がみられた。また、FUT投与群では血清TNF、IL-1 β の上昇の抑制と血清IL-10の上昇が認められ、FUTは単に膵酵素の阻害だけでなく、何らかの抗炎症作用を持つと考えられた。

はじめに

膵炎は重症化するとショック、DIC、MOFを併発する全身疾患となる。この全身への病態の波及には、エンドトキシンやさまざまなサイトカインが関与していると考えられている。平成9年度研究報告書において、われわれはマウス胆汁酸膵炎モデルを作製し、サイトカインの変動を解析し、報告した¹⁾。今回、膵酵素阻害剤のサイトカインの変動に及ぼす影響について検討した。

対象と方法

1. モデルの作成

雄性ICRマウス30-40gを用いて胆膵管内注入法で作製した。注入する薬剤には5%デオキシコール酸ナトリウム生食液を用いた。実際に手順は以下の通りである。

- (1) 麻酔：10%ペントバルビタール生食液を{体重(g)+6}×0.01ml腹腔内投与した。
- (2) 開腹：上腹部に横皮切を置き十二指腸を引き出した。
- (3) 胆膵管穿刺および注入：胆膵管が開口する部分の十二指腸を穿刺し、開口部から胆膵管に挿入する。予め、十二指腸に6-0ナイロンで把持糸を掛けて足方に引くとともに、十二指腸側の胆膵管に6-0ナイロン糸を結紮用に掛けておき、さらに肝門部で胆膵管をヘモクリップで一時的にクランプする。針は27G翼状注射針を用いる。針の入った胆膵管をナイロン糸で一重結紮し漏れを防ぎつつ250 μ l薬液を注入した。そのまま30秒間注入圧を維持した。その後、針を抜去し、ヘモクリップを外し、糸を外して創は瞬間接着剤で覆った。
- (4) 閉腹：腹壁を順層的に2層に閉じた。

実験1

1. 膵炎群(n=15)：上記の方法にて膵炎を作成した。FUT群(n=10)：膵炎作成後、膵周囲に0.1%

FUT 生食水溶液0.2ml (200 μ l) を散布し閉腹した。

2. 作成後72時間まで経過を観察し生存率を求めた。

実験 2

1. 実験 1 と同様にして膵炎群 (n=15), FUT 群 (n=15) を作成し, さらに, 単開腹群 (n=15) をおいた。

2. 作成後 1, 12, 24 時間に各群 5 匹ずつ採血し, さらに PBS 2 ml で腹腔内を洗浄しこれを採取した。

3. ELISA 法を用いて血清と腹腔洗浄液中の TNF, IL-1, IL-10, IFN- γ の値を各々測定した。

4. 血清の P 型アミラーゼを測定した。

5. 膵臓を摘出し組織学的に検討した。

結 果

実験 1 : 72 時間の生存率は膵炎群 10/15 (67%) FUT 群, 8/10 (80%) で改善傾向を認めるも有意差を認めなかった (図 1)。

実験 2 : 図 2 に示すごとく膵炎作成により膵炎群では血清 P 型アミラーゼの上昇を認めた。これに対して FUT 群の血清の P 型アミラーゼ値は作成後 1 時間では上昇するものの, 作成後 12, 24 時間では既に膵炎群に比し, 著明に減少した。腹腔洗浄液中の P 型アミラーゼ値も膵炎作成により膵炎群では上昇を認めた (図 3)。これに対して FUT 群では作成後 24 時間に膵炎群に比し有意に減少した。

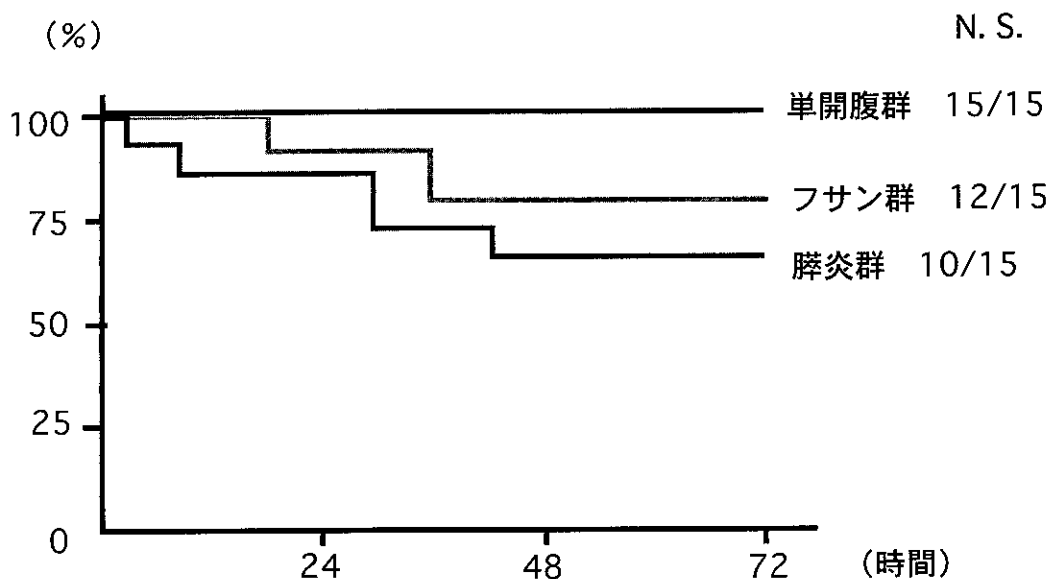


図 1. 膵炎マウスの生存曲線

膵炎作成後72時間の生存率は単開腹群が100%, 膵炎群が67%, フサン群が80%であった。

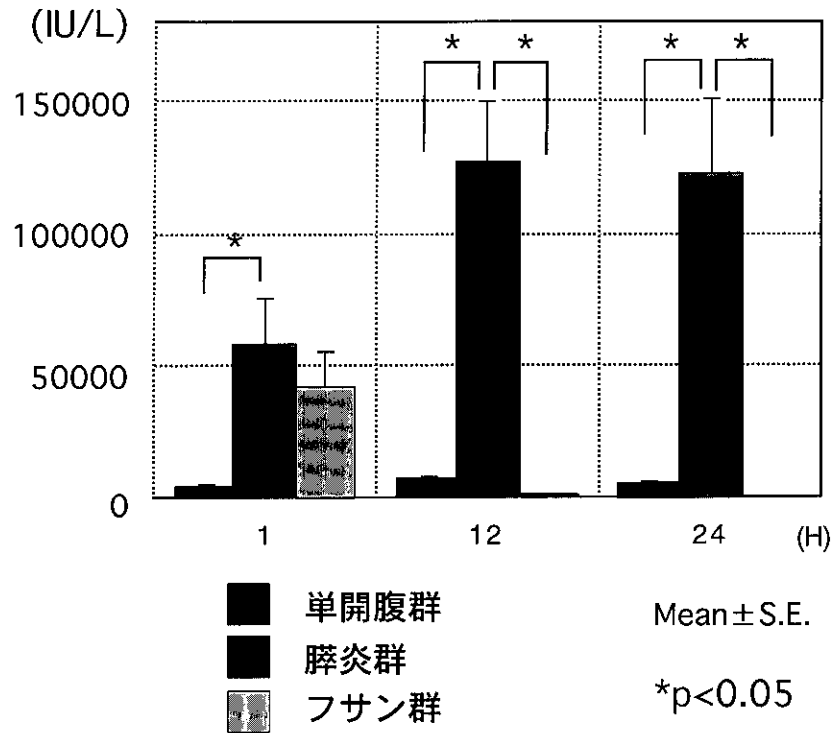


図 2. 血清 P-amylose 値

膵炎群では単開腹群に比し血清アミラーゼ値の有意の上昇を認めた。フサン群では膵炎作成後12, 14時間の時点で膵炎群に比し、有意の血清アミラーゼの減少を認めた。

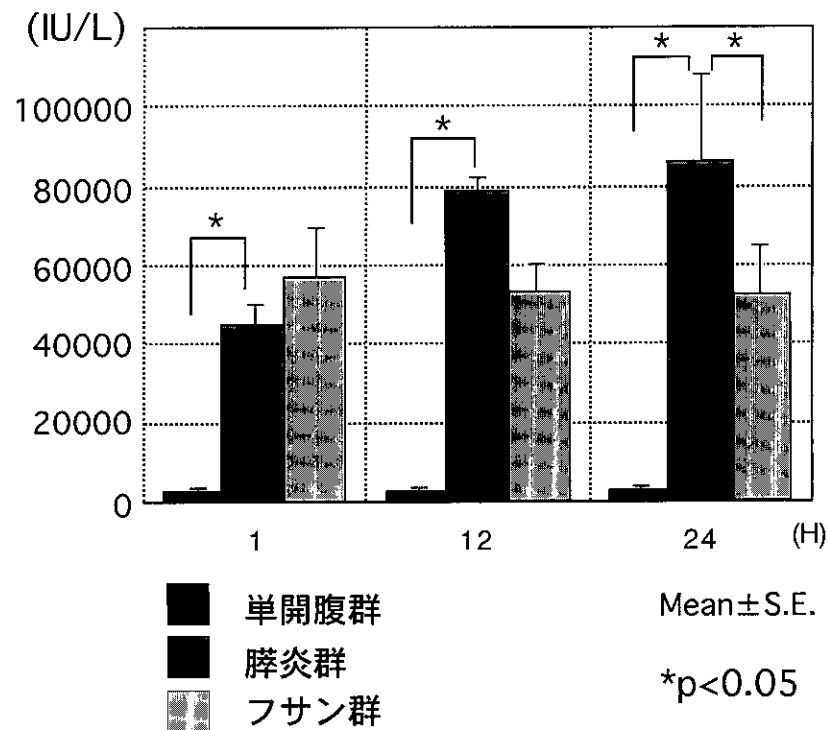


図 3. 腹腔洗浄液中 P-amylose 値

フサン群では膵炎作成後24時間の時点で膵炎群に比し、有意の腹腔洗浄液中のアミラーゼの減少を認めた。

サイトカインの変動は、血清 TNF は瘻炎作成により有意な変動を認めなかった(図4)。腹腔洗浄液中 TNF は瘻炎作成直後の1時間で高値をとり以後減少した。FUT 群においてもこの変化は変わらなかった(図5)。血清 IL-1 は瘻炎作成により有意な変動を認めなかった(図6)。腹腔洗浄液中 IL-1 は単開腹群でもっとも大きな上昇を示し、瘻炎作成後12時間で高値をとり以後減少した。瘻炎群では IL-1 はやや低値であり、FUT 群においては単開腹群に比較し有意に低値であった(図7)。血清 IL-10 は、単開腹群に比較し瘻炎群で経時的に徐々に上昇傾向を示し、瘻炎作成後24時間で有意に高値を示した。FUT 群においてはこの変化は著明であった(図8)。腹腔洗浄液中でも血清中と同様に徐々に上昇傾向が見られた(図9)。一方、血清 IFN- γ は単開腹群で瘻炎作成後24時間で高値をしめした。瘻炎群においては低値で推移した。FUT 群では瘻炎作成後1, 12時間に有意に高値を示した(図10)。腹腔洗浄液中 IFN- γ は、FUT 群で瘻炎作成後12時間に有意に高値を示したがそのほかには有意なものはなかった(図11)。

腹腔洗浄時に FUT 群では瘻炎群のマウスでは認められる脂肪壊死をほとんど認めなかった。

考 察

本胆汁酸瘻炎モデルは72時間生存率が67%と高かったため、FUT 投与により生存率は80%と改善し

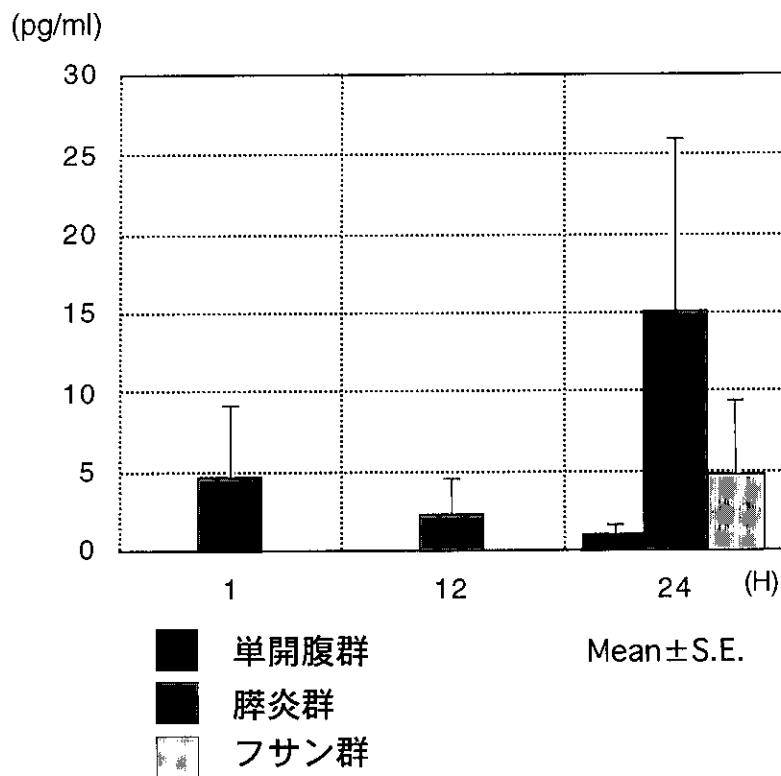


図4. 血清 TNF- α
フサン群では瘻炎群に比し、血清 TNF- α の減少傾向を認めた。

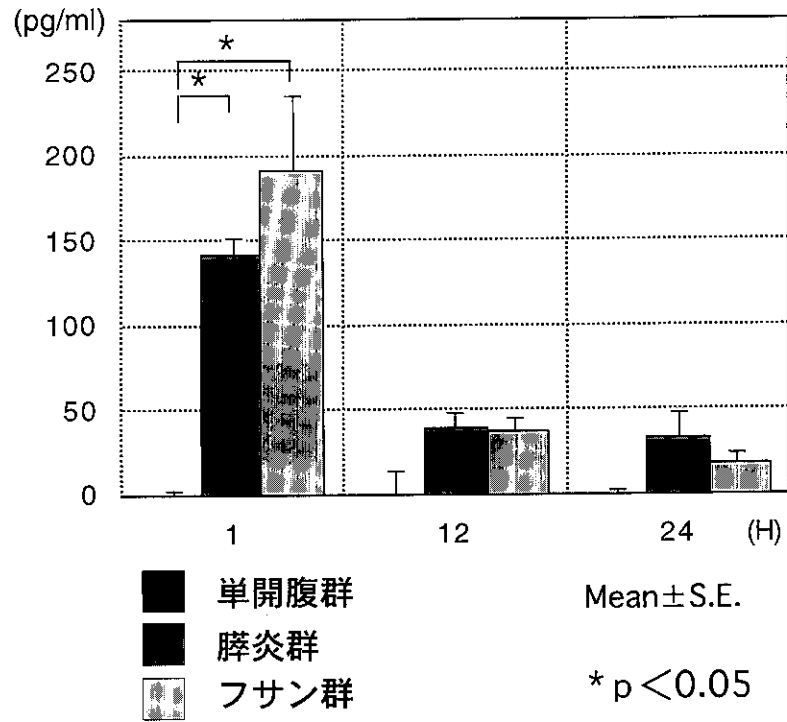


図 5 . 腹腔洗淨液中 TNF- α

膺炎群, 並びにフサン群では単開腹群に比し腹腔洗淨液中 TNF- α の有意の上昇を認めた。

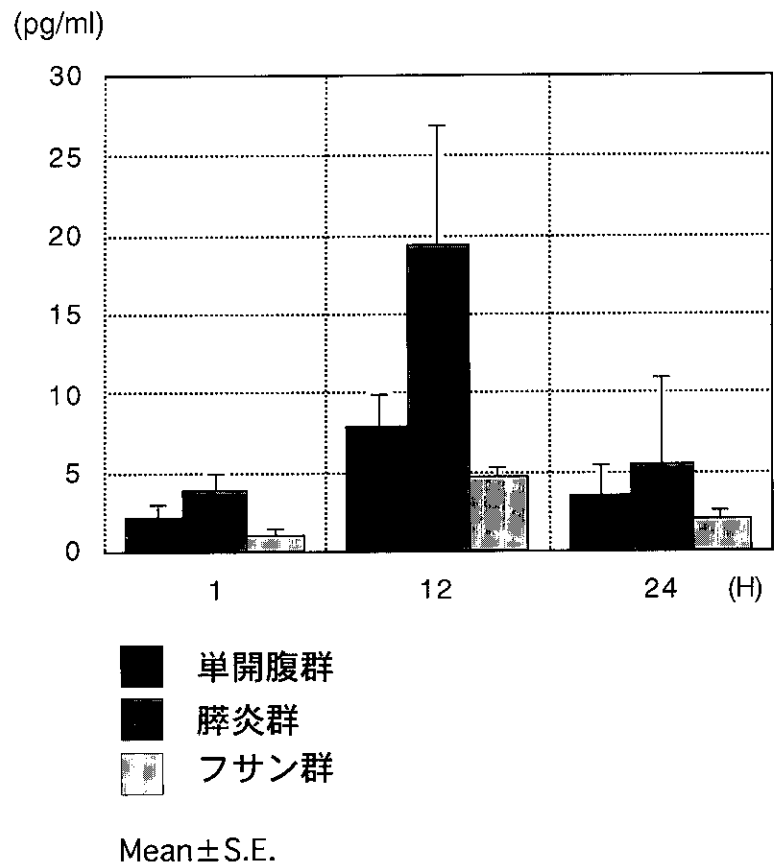


図 6 . 血清 IL-1 β

フサン群では膺炎群に比し, 血清 IL-1 β の減少傾向を認めた。

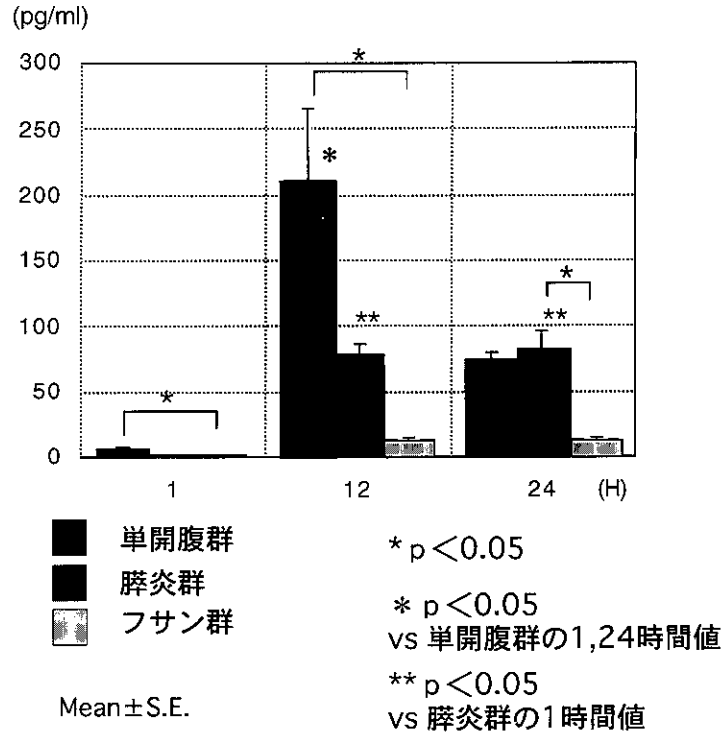


図7. 腹腔洗浄液中 IL-1β

フサン群では膺炎群に比し、腹腔洗浄液中 IL-1β の減少傾向を認めた。

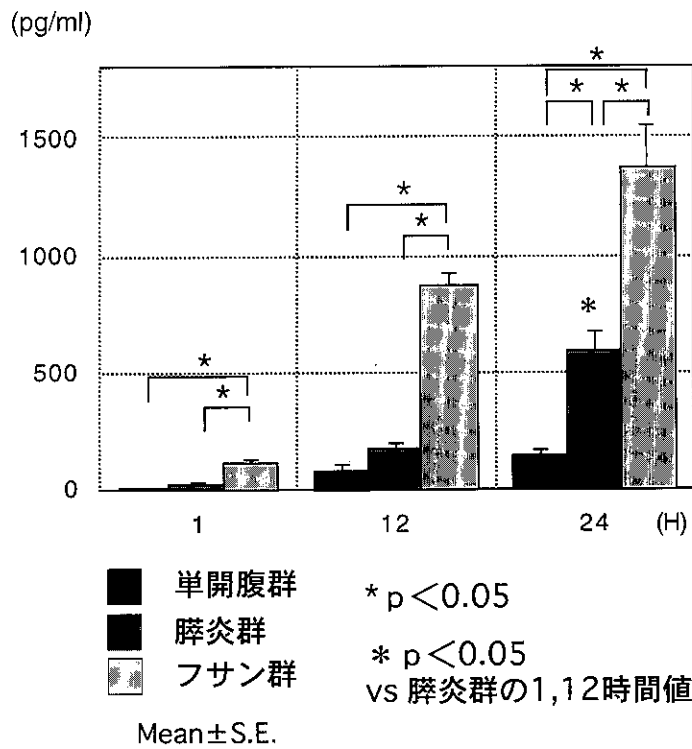


図8. 血清 IL-10

膺炎群では単開腹群に比し血清 IL-10 の有意の上昇を膺炎作成後24時間の時点で認めた。

フサン群では膺炎群に比し血清 IL-10 の有意の上昇を認めた。

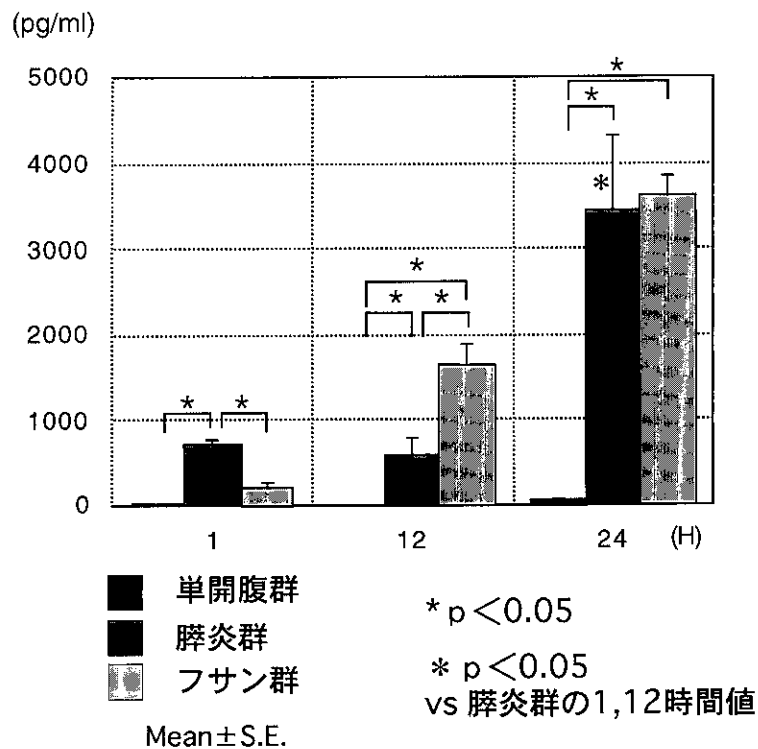


図9. 腹腔洗浄液中 IL-10

膀胱群では単開腹群に比し腹腔洗浄液中のIL-10の有意的上昇を認めた。
膀胱群の腹腔洗浄液中のIL-10は膀胱作成後24時間まで増加傾向を示した。

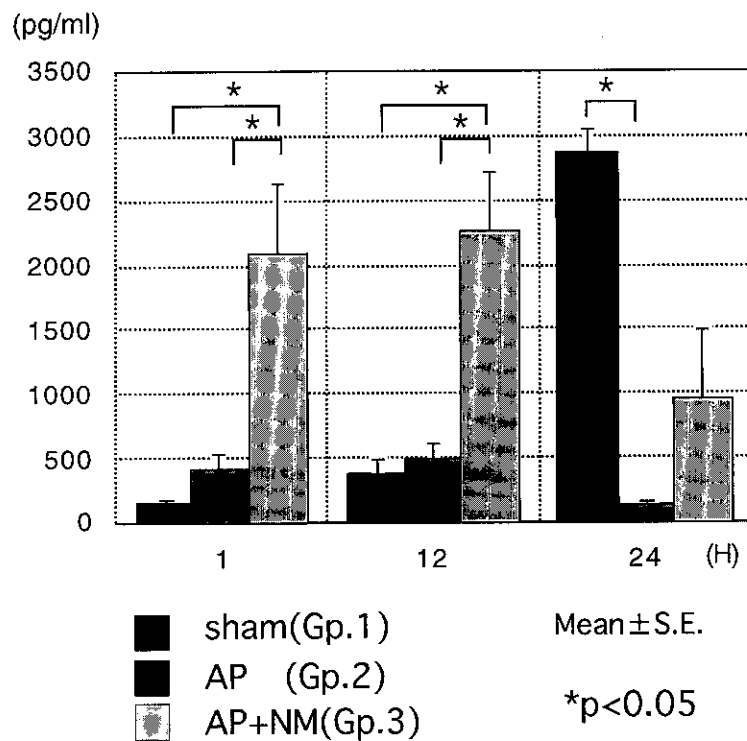


図10. 血清 IFN-γ

フサン群では膀胱群に比し血清 IFN-γ の有意的上昇を認めた。

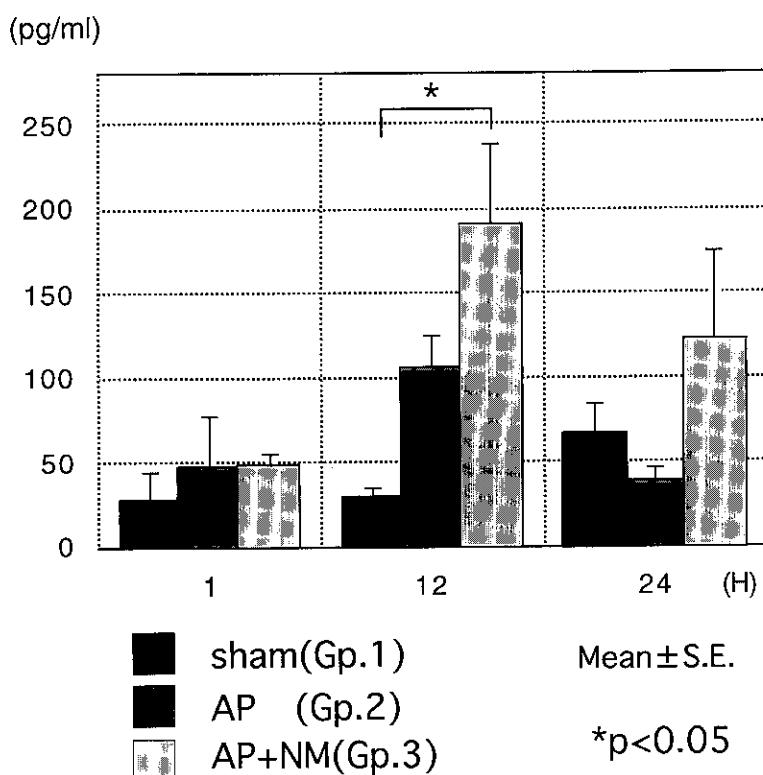


図11. 腹腔洗浄液中 IFN- γ

たが、有意差が明らかとはならなかった。前回報告しているように、胆汁酸が脾臓の splenic segment に逆行性注入しにくいという解剖学的な問題があると考えられる。

腹腔内に FUT を投与したが、腹腔内に脂肪壊死をほとんど認めなかったことから、FUT は腹腔内において有効に働いたと考える。脾臓においても胆汁酸注入時の急激な物理的、化学的破壊には投与前でもあり影響を及ぼすことはできないが、その後の脾炎の波及進展に対しては腹膜側から抑制的に働くものと推察する。

FUT 群における血清アミラーゼの速やかな減少は注目に値する。これに対し腹腔洗浄液中のアミラーゼの低下は緩慢である。全身を循環する血清アミラーゼは代謝され低下するが、腹腔は脾臓周囲の空間で広義の局所と考えられ、濃度の低下は遅くなると考えられる。しかし、その腹腔内に FUT を投与して全身状態の改善を認めたことから、脾局所への FUT の動注と同様に広義の局所としての腹腔への FUT 投与が有効であったこと示し、腹腔洗浄と FUT の腹腔内投与の有用性が示唆される。

TNF はサイトカインカスケードの最上流に位置するサイトカインの一つであるが、この TNF の血清、腹腔洗浄液の変動に、FUT の脾炎作成後の腹腔内投与は変化を与えない。これは、TNF が腹腔よりさらに局所である脾内で放出され、生成されるという報告を裏付けるものかもしれない。

また、FUT は血清 TNF, IL-1 β の上昇を抑制し、かつ血清 IL-10 の上昇が認められ、単に脾酵素阻害作用だけでなく、サイトカインの動態をみても抗炎症作用を持つと考えられる。

ま と め

マウス膀胱モデルに FUT を作成直後に投与したところ有意差はないものの生存率の改善がみられた。また，サイトカインの変動からは，何らかの抗炎症作用を持つと考えられた。

参 考 文 献

- 1) 松野正紀，酒井良博，砂村眞琴，他．マウスの壊死性膀胱モデルにおけるサイトカインの変動と抗 ICAM-1 抗体の作用．難治性膀胱疾患分科会平成 9 年度研究報告書．1998：93-8．

重症急性膵炎における免疫機能解析と治療への応用

研究報告者 小 泉 勝

東北大学第三内科

共同研究者 佐 藤 晃 彦 下瀬川 徹

要旨：腹腔マクロファージを膵炎腹水に暴露すると、その後の lipopolysaccharide (LPS) 刺激に対する tumor necrosis factor- α (TNF- α) 産生と nuclear factor- κ B (NF- κ B) 活性化が減弱した。膵炎腹水を腹腔内に移入したラットは、Escherichia coli 感染による致死率が増加し、肝臓、肺における感染が増強した。膵炎腹水自体が免疫応答に影響を与え、膵炎時の易感染性の発生に関与している可能性が示唆された。

背景と目的

重症急性膵炎の救命率を改善するためには感染症対策が極めて重要と考えられる。これまでになされた検討は、感染源や細菌種の特特定など、細菌側からのアプローチが中心であり、より有効な抗生剤の選択や投与法の開発に重点がおかれてきた。しかし、未だ十分な治療効果が得られていないことから、膵炎時の敗血症発症機序には患者自身の感染防御能の低下も関与するものと推測される。長期腹膜灌流施行例では、敗血症の発生と死亡率がともに減少したとの報告があり¹⁾、腹水中に感染を増長する因子が存在する可能性がある。

われわれは、膵炎腹水自体が、マクロファージや血管内皮系細胞の免疫応答を調節することにより多臓器不全の進展に関与する可能性を明らかにしているが^{2,3)}、今回、敗血症の発症に対する影響について検討した。

方 法

実験 1：腹腔マクロファージの LPS 応答性に対する膵炎腹水前処置の影響

タウロコール酸膵炎ラット（誘導18時間後）より採取した腹水を2000rpm, 15分間遠心し上清を得た (Pancreatitis associated ascitic fluid : PAAF)。正常ラットより分離した腹腔マクロファージ(106/well) を PAAF 存在下あるいは非存在下に24時間培養した後、LPS (0.1-100ng/ml) 刺激に対する TNF- α 産生能ならびに NF- κ B 活性化をそれぞれ ELISA 法, Gel Shift 法により評価した。

実験 2：E. coli 感染に対する膵炎腹水前処置の影響

PAAF 1 mlを正常ラットの腹腔内に注入した (腹水移入群)。同量の生食を注入したラットを対照群とした。注入5日後に大腸菌投与に対して Escherichia coli (E.coli) 5×10^6 CFU をラットの腹腔内に投与し、その後の生存率ならびに24時間後の感染状況を両群で比較検討した。

結 果

実験1：PAAF 処置をうけない腹腔マクロファージでは LPS 濃度依存性に TNF- α 産生が亢進し、NF- κ B 活性が増強したが、PAAF にて前処置したマクロファージでは、TNF- α 産生、NF- κ B 活性化がともに減弱していた (Fig. 1, Fig. 2)。LPS 結合能を FITC-labeled LPS を用い FACscan により検討したが、両群に差を認めなかった。

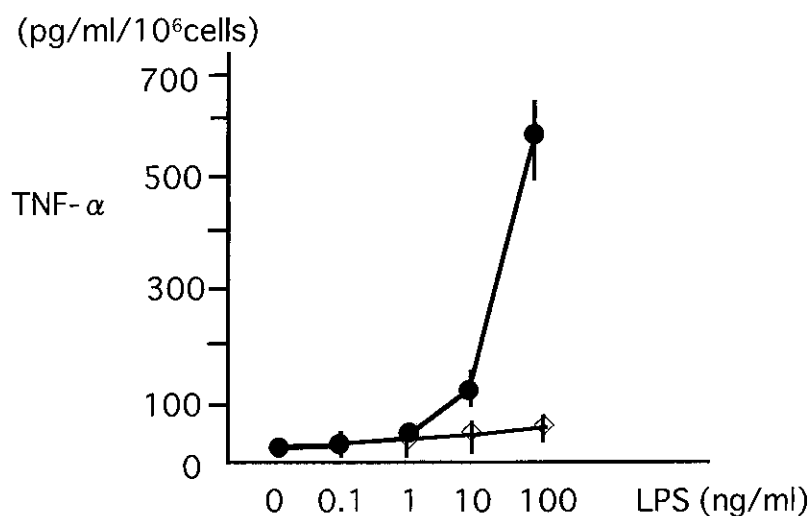


Fig. 1 LPS に対する腹腔マクロファージの TNF- α 産生応答
腹腔マクロファージ (10⁶/well) を10%PAAF 非存在下 (●) あるいは存在下 (◇) に24時間培養した後、LPS (0.1-100ng/ml) で3時間刺激した。

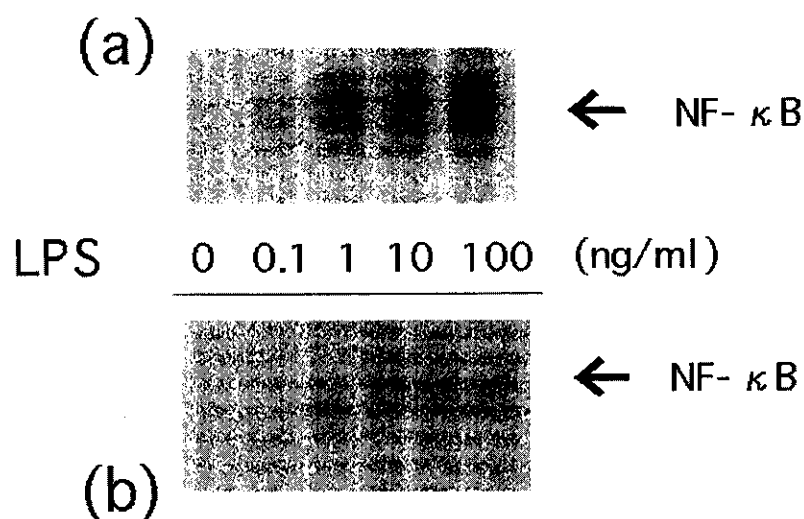


Fig. 2 LPS 刺激に対するマクロファージの NF- κ B 活性化
腹腔マクロファージを10%PAAF 非存在下 (a) あるいは存在下 (b) に24時間培養した後、LPS (0.1-100ng/ml) で1時間刺激した。

実験 2：注入 5 日後の両群の病態には有意な差は認めなかった。腹水移入群では *E. coli* 投与後の生存率が対照群に比較して有意に低下しており (Fig. 3), 肝臓, 肺における感染が増強していた (Fig. 4)。

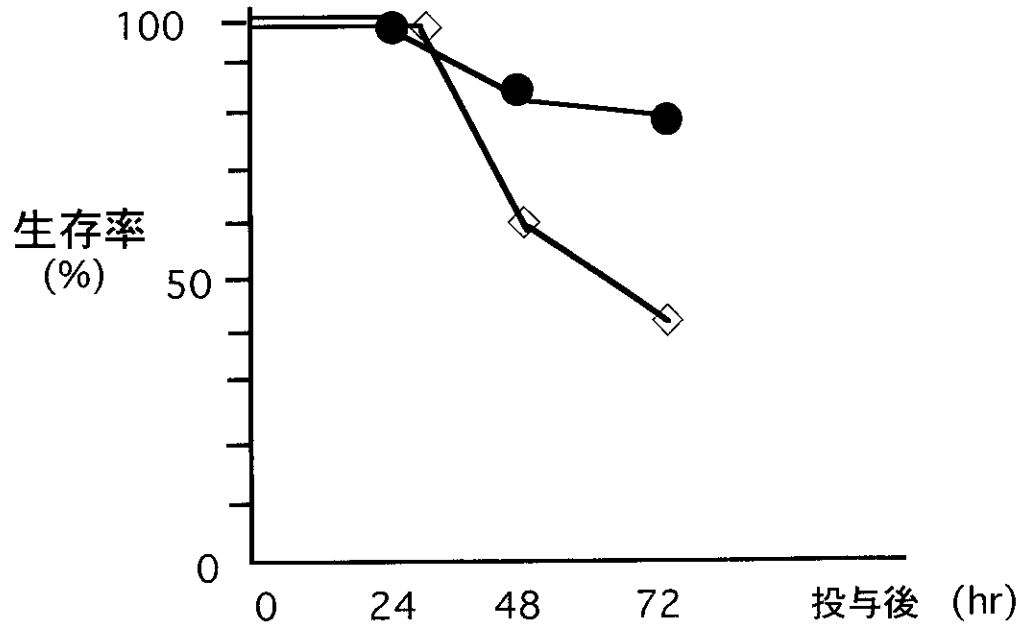


Fig. 3 *Escherichia coli* 感染後の生存率
 ラット腹腔内に *E. coli* 5×10^8 CFU を投与した後, 生存率を 24hr 毎に評価した。(●) 対照群; n=15, (◇) 腹水移入群; n=15

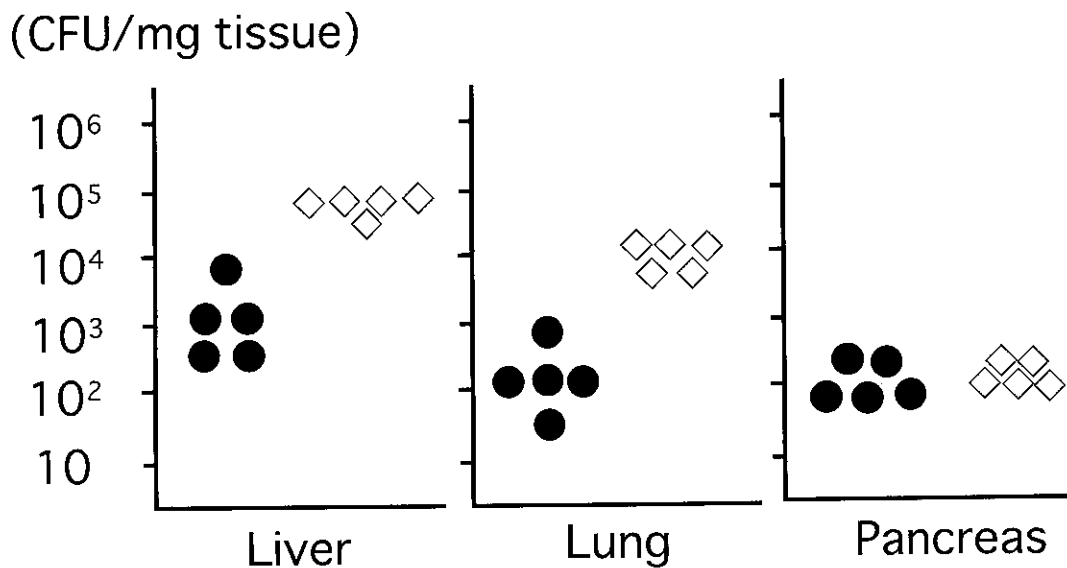


Fig. 4 *E. coli* 感染状況 (24時間後)
 (●) 対照群 (◇) 腹水移入群

考 察

膵炎腹水中には、生体における E. coli 感染を増長する因子が存在することが示唆された。単球／マクロファージ系細胞は、E. coli を含めた細菌感染に対して重要な免疫応答を担っている^{4,5)}。膵炎腹水は、マクロファージのシグナル伝達経路に影響を与え、感染防御に重要な NF- κ B の活性化や TNF- α 産生を減弱させることにより易感染性の発生に関与している可能性が考えられた。

参 考 文 献

- 1) Ranson JHC, Berman RS. Long peritoneal lavage decreased pancreatic sepsis in acute pancreatitis. *Ann Surg* 1990; 211: 708-16.
- 2) Satoh A, Shimosegawa T, Kimura K, Moriizumi S, Masamune A, Koizumi M, Toyota T. Nitric oxide is overproduced by peritoneal macrophages in rat taurocholate pancreatitis: the mechanism of inducible nitric oxide synthase expression. *Pancreas* 1998; 17: 402-11.
- 3) Masamune A, Shimosegawa T, Kimura K, Fujita M, Satoh A, Koizumi M, Toyota T. Specific induction of adhesion molecules human vascular endothelial cells by rat experimental pancreatitis-associated ascitic fluids. *Pancreas* (in press).
- 4) Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: a pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Ann Rev Med* 1994; 45: 491-503.
- 5) Vassalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Ann Rev Immunol* 1992; 10: 411-52.

重症急性膵炎におけるサイトカインの治療的意義

研究報告者 白鳥敬子

東京女子医科大学消化器内科

共同研究者 清水京子 森吉百合子 神津知永
林直諒

要旨：急性膵炎の重症化の予防には炎症性サイトカイン産生の抑制が有効であることが知られている。そこで、今回の研究は、放射線治療後の腸炎や肺臓炎に対して抗炎症作用を有する IL-11 について急性膵炎における予防的効果を検討した。マウスにセルレインを 7 回腹腔内投与し、lipopolysaccharide (LPS) を単回投与し重症急性膵炎を作成した。セルレイン開始 30 分前と 3 時間後に IL-11 を腹腔内投与し、経時的に血中膵酵素、膵の組織学的変化を検討した。IL-11 投与により血中アミラーゼ、リパーゼの上昇は有意に抑制され、膵の間質浮腫、炎症細胞浸潤、出血が改善した。また、膵組織中の TNF- α mRNA レベルも IL-11 投与により抑制された。以上より、IL-11 は急性膵炎の重症化に対して予防的効果があり、このメカニズムとして膵組織中の TNF- α mRNA 発現の抑制が関与していると考えられる。

はじめに

重症急性膵炎は膵の局所的炎症のみならず多臓器障害を伴う致死的な疾患である。膵炎の治療としては絶食、補液、抗トリプシン剤の投与が行われているが、膵炎の重症化のメカニズムが多岐に渡る複雑なものであるため、治療を困難なものにしている。最近、急性膵炎の進展、重症化の因子の一つとして種々のサイトカインの関与が注目されている。急性膵炎の初期には膵組織中の TNF- α や IL-1 β の産生が増加するが¹⁾、抗 TNF- α 抗体や IL-1 β 受容体拮抗剤を投与することにより膵炎の重症化が予防できることから^{2,3)}、膵炎の進展にこれらのサイトカインが関与していると考えられている。また、TNF- α および IL-1 β のノックアウトマウスモデルに膵炎を作成すると膵炎による死亡率が減少し、膵炎の重症化が阻止できることから⁴⁾、膵炎の初期にこれらのサイトカインの産生を抑制することが膵炎の重症化を予防することができると考えられる。IL-11 は巨核球や血小板増殖作用を有するサイトカインで⁵⁾、最近になって放射線/化学療法による腸炎⁶⁾ や肺臓炎⁷⁾、敗血症性ショックによる死亡率を低下させ⁸⁾、粘膜局所の障害も改善することから、IL-11 は抗炎症性サイトカインとしての作用が認められるようになった。そこで、今回の実験では、IL-11 の急性膵炎の進展に対する予防的効果を検討した。

方 法

雄性 BALB/c マウス (体重 16–20g) の腹腔内にセルレイン (50 μ g/kg) を 1 時間毎に 7 回投与し膵炎を作成した。初回投与 5 時間目に Lipopolysaccharide (4 mg/kg) を単回腹腔内投与した。IL-11 投与群としてセルレイン投与 30 分前と 4 時間後に Recombinant human IL-11 (1000 μ g/kg) を腹腔内投与した。セルレイン初回投与から 6, 8, 11, 24 時間目に採血した後、膵臓を摘出し 4%パラホルム

アルデヒドで固定後、パラフィン包埋し、HE染色により形態学的検討を行った。また、膵摘出後ただちにRNAを抽出し、Semiquantitative RT-PCR法にて膵組織中のTNF- α mRNA量を測定した。

結 果

血中アミラーゼ、リパーゼ値はセルレイン開始6時間目ですでに上昇し、8時間、11時間目にピークとなり以後低下した。IL-11投与群では非投与群に比べ血中膵酵素の上昇は6, 8時間目で有意に抑制された(表1)。組織学的には6時間目より膵の間質浮腫、炎症細胞浸潤が認められ、徐々に増悪し24時間目には出血、壊死を認めた。IL-11投与により6時間目の間質浮腫と炎症細胞浸潤、出血が減少し、組織学的改善が認められたが、8時間目以降の組織像はIL-11投与による変化はなかった(図1)。正常マウスあるいはIL-11単独投与群では膵組織内のTNF- α の遺伝子発現は認められなかった。膵炎作成後6時間目にTNF- α 遺伝子発現は最も強く8時間目には減少傾向を示したが、これらはIL-11投与により発現が抑制された(図2)。

考 察

炎症により組織内マクロファージで産生されるTNF- α やIL-1 β が急性膵炎の重症化のメディエーターの一つであることはすでに知られてる。これらに対する抗体や拮抗剤を投与すると膵炎の重症化が抑制され^{2,3)}、TNF- α あるいはIL-1 β 遺伝子を欠損させたノックアウトマウスでも膵炎が改善したことから⁴⁾、これらのサイトカインを抑制することが膵炎の重症化を予防することができると考えられる。最近、実験膵炎モデルで抗炎症性サイトカインであるIL-10が膵炎の予防的効果のみならず治療的効果があることが報告された^{9,10)}。IL-11はIL-6 receptorのgp130を共有するIL-6 familyに属するサイトカ

Table 1. Blind Histological Scoring of Pancreata

	Edema	Cell infiltration	Necrosis	Hemorrhage
6 hours				
IL-11 untreated	2.0 \pm 0.2	1.8 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	1.1 \pm 0.2
IL-11 treated	1.2 \pm 0.2*	1.0 \pm 0.1*	0.6 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1*
8 hours				
IL-11 untreated	1.8 \pm 0.2	1.2 \pm 0.1	0.7 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2
IL-11 treated	1.8 \pm 0.1	1.6 \pm 0.2	0.5 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2
11hours				
IL-11 untreated	2.3 \pm 0.2	2.0 \pm 0.2	1.1 \pm 0.1	1.3 \pm 0.2
IL-11 treated	1.8 \pm 0.2	1.5 \pm 0.2	1.2 \pm 0.2	1.3 \pm 0.2
24hours				
IL-11 untreated	2.6 \pm 0.2	2.2 \pm 0.3	1.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.1
IL-11 treated	2.1 \pm 0.2	1.8 \pm 0.3	1.4 \pm 0.2	0.9 \pm 0.1

NOTE. Data are expressed as mean \pm SEM

*p<0.05 VS. IL-11 untreated group.

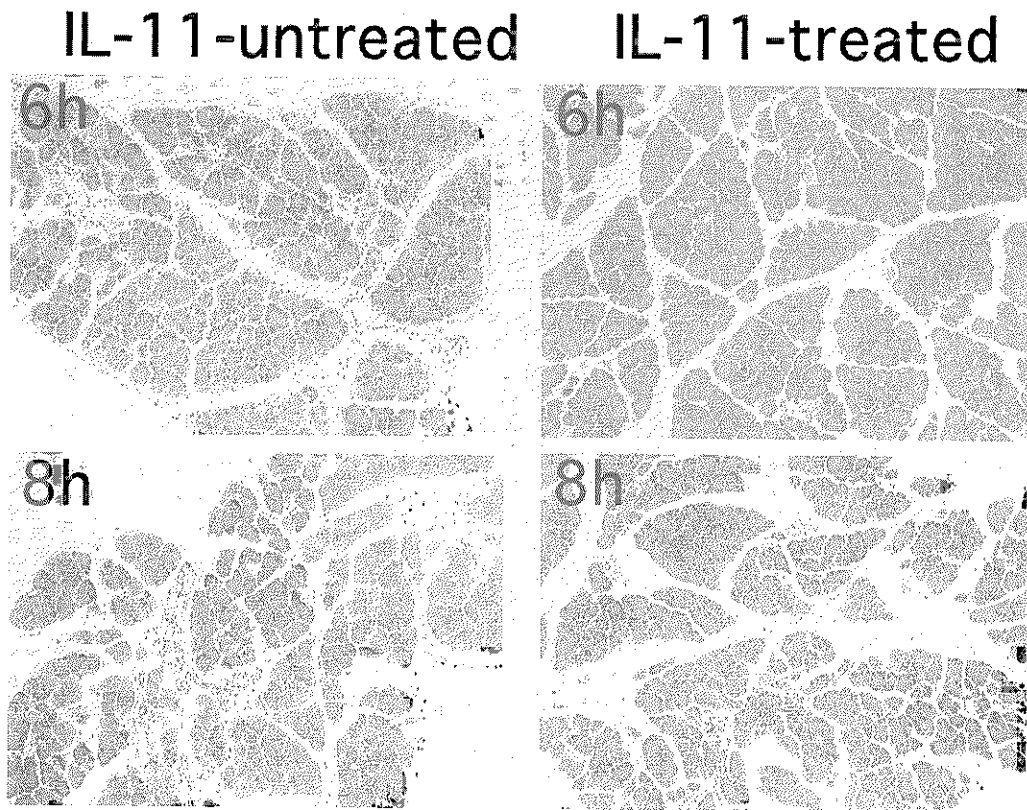


図1. IL-11非投与群（左側）とIL-11投与群（右側）の腓の組織学的変化の比較

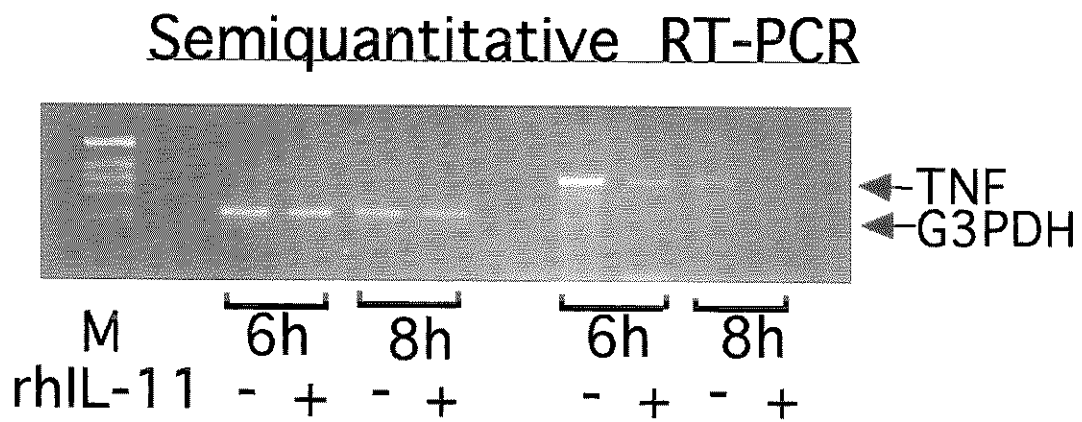


図2. 腓組織内 TNF- α mRNA 量の変化