

手術侵襲下での生体内における NF- κ B の動向とその役割

三上 佳子

川崎医科大学外科学 (消化器), 〒701-0192 倉敷市松島577

抄録 NF- κ B (Nuclear factor κ B) は、生体のさまざまな機能に関与し、恒常性を維持するための重要な転写因子である。本研究では、消化器癌手術のなかで最も侵襲の大きい開胸開腹術という手術侵襲を受けた際の、ラット正常組織内 NF- κ B の変動について、対照群 (麻酔のみ)、開腹群 (L 群)、開胸開腹群 (T+L 群) の3群について比較検討した。検索対象組織には肝臓、肺、脾臓を用いた。免疫組織染色では T+L 群のみで NF- κ B 陽性細胞を認め、特に肺組織の術後60、120分で最も高い陽性率を示した。さらに、術後120分での肝臓組織において、ウエスタンブロット法により NF- κ B の活性化を確認した。Real-time RT PCR 法では、T+L 群が L 群に比べ NF- κ B mRNA の増加ピークが遅延していた。また、肺での NF- κ B mRNA 発現量が最も多かった。開胸開腹という過大な侵襲が加わることにより、特に肺における NF- κ B の産生が過剰となり、さまざまな炎症反応を惹起するきっかけとなり、術後呼吸器合併症の誘因となると同時に、癌細胞の着床を促進する可能性が考えられた。

(平成21年4月28日受理)

キーワード: Nuclear Factor kappa B, 手術侵襲, ラット

緒言

消化器癌手術において、開胸開腹下の手術すなわち食道癌の手術がもっとも手術侵襲の大きい術式であり、他の手術に比較し肺炎などの術後合併症の頻度も高いことが知られている。手術侵襲は、術後の臓器機能に障害を及ぼすのみならず、腫瘍の転移・増殖を促進するということが知られており、この現象は surgical oncotaxis として報告されてきた¹⁾。また、食道癌における術後合併症は、いわゆる second attack としてさらに大きな侵襲を生体に与えることも知られている¹⁾。このような手術による surgical oncotaxis を制御することは、手術からの回復の促進や術後合併症を予防するのみならず、予後の向上にも寄与する可能性がある。

一方、免疫グロブリン κ 軽鎖の発現を制御する転写因子として同定された NF- κ B (Nuclear factor κ B) は、現在、免疫反応、炎症反応、発生のほか細胞の活性化や増殖、分化、死の制御に関わる遺伝子の発現に関与する。特に、侵襲に対する炎症反応に関わる遺伝子の産生誘導、サイトカイン産生に至る伝達過程に大きく関与するということが知られている。しかしながら、生体において、侵襲下でどの組織において、どのような細胞の NF- κ B が、どのような時間経過で活性化されているかという報告はない。そこで、開胸開腹という手術侵襲下での各臓器における NF- κ B の動態を経時的に検討した。

別刷請求先
三上佳子
〒701-0192 倉敷市松島577
川崎医科大学外科学 (消化器)

電話: 086 (462) 1111
ファックス: 086 (462) 1199
Eメール: yosshii@med.kawasaki-m.ac.jp

材料と方法

実験動物

ラットは、Sprague-Dawley 系雄性ラット（日本エスエルシー株式会社，静岡），10週齢，約350gを用いた。

実験方法

1) 麻酔法：セボフルレン（丸石製薬株式会社，大阪）で麻酔導入した後，ペントバルビタール（大日本住友製薬株式会社，大阪）50 mg/kgを腹腔内投与した。手術台に背位に固定し，HIBIKI polyethylene tubing No.7を使用し気管内挿管を行った。1回換気量0.5 ml，分時呼吸数55回で調節呼吸を行った。抜管については，麻酔覚醒まで保温し，嚥下運動及び体動が起こった時点で，吸引しながら気管内チューブを抜去した。

2) 手術手技：開胸術は右開胸で右前胸部から右側胸部に及ぶ約3 cmの皮膚切開を加え，右第5肋骨間で1.5 cmの開胸を行った。開胸は右第5，6肋骨にナイロン糸をかけた後，アトムチューブを挿入し胸腔内吸引をしながら胸壁筋及び筋膜を結紮縫合，その後アトムチューブを抜去し，皮膚を連続縫合した。開腹術は腹部正中切開（剣状突起下から恥骨結合上縁）にて7～8 cmの皮膚切開を加え，約6 cmの長さの開腹した。閉腹はナイロン糸を用い2層に連続縫合を行った。

3) 免疫組織染色

採取した試料を10%ホルマリン液で48時間固定し，パラフィン包埋した後5 μ mの切片を作成した。Rabbit anti-NF κ B p65(sc-109)抗体（Santa Cruz Biotechnology 社，米国）を一次抗体として4℃，一晚反応させた。二次抗体としてヒストファインシンプルステイン MAX-PO（ニチレイ，東京）を添加し，室温で1時間反応させた後，3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochlorideにて発色させ，ヘマトキシリンで核染色をした。核質のみ染色されている細胞を陽性細胞とした。

4) 屠殺方法

サンプル採取のための開腹時に脱血死させた。

5) 血中サイトカインの測定

下大静脈より採取した血液を遠心分離（3000 rpm，10分間）して得た血清を用いて測定した。測定項目はIL-1 β ，IL-6，TNF α ，CINC-1であり，それぞれRat IL-1 β ELISA kit，Rat IL-6 ELISA kit，Rat TNF α ELISA kit（Thermo Fisher Scientific 社，米国），GRO/CINC-1 Rat Biotrak ELISA System（GEヘルスケアバイオサイエンス株式会社，東京）を用いた。

6) Real-time reverse transcription-PCR

Total RNAをRNeasy Protect Mini kit（Qiagen，Germany）を用いて抽出した後，RNA（2 μ g）からHigh-Capacity cDNA Reverse Transcription Kits（Applied Biosystems Japan）を用いて逆転写を行いcDNAを作成した。反応試薬としてSYBR Greenを使用，ABI PRISM 7700（Applied Biosystems Japan）でPCRを行った。PCR条件は50℃ 2分，95℃ 10分，95℃ 15秒，60℃ 1分とし，50サイクルとした。すべてのサンプルはtriplicateとした。検討したprimer配列は，rat NF κ B p65 forward，5'-CTTCTGGGCCATATGTGGAGAT-3'，and reverse，5'-TCGCACTTGTAACGGAAACG-3'，rat L-32 forward，5'-TAAGCGAAACTGGCGGAAAC-3'，and reverse，5'-CAGGATCTGGCCCTGAATCT-3'を用いた。それぞれの標的遺伝子の定量は，L-32の量を標準化して計測した。

7) タンパク質の回収

採取した各臓器をホモジネートし，NE-PER Reagents（Thermo Fisher Scientific 社，米国）を用いて細胞質タンパク，核タンパクに分けて抽出した。Bradford法にてタンパク濃度を測定し，濃度を調整した。

8) ウエスタンブロット法

細胞質，核タンパク抽出物（50 μ g）をSDSを含むポリアクリルアミドゲル（5～20%勾配ゲル）で電気泳動し，polyvinylidene fluoride (PVDF) メンブレンへ電気的に転写した。Rabbit anti-NF

κ B p65(sc-109)抗体(1:50), Rabbit anti-phospho p65(#3037)抗体(Cell Signaling Technology 社, 米国)(1:100), Mouse anti-actin 抗体(Santa Cruz Biotechnology 社, 米国)(1:100)を一次抗体として4°C, 一晚反応させた. 二次抗体としてヒストファインシンプルステイン MAX-PO を添加し, 室温で1時間反応させた後, 3, 3'-diaminobenzidine tetra hydrochloride を用いて検出した.

統計解析

各群の値は平均値 \pm 標準誤差(SE)で示し, 各群間の有意差検定には Student's t-test を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

実験プロトコール

実験群は1. 挿管麻酔のみ(対照群, $n=6$), 2. 開腹の状態を1時間継続する開腹群(L群, $n=6$), 3. 開胸開腹の状態を1時間継続する開胸開腹群(T+L群, $n=6$)とした. 手術後, 経時的に試料を採取した. すなわち, 術直後(0分), 術後60分, 120分, 12時間, 24時間後に屠殺し, 肝臓, 肺, 脾臓, 血清(各群 $n=6$)を採取した.

さらに, 侵襲早期の状態についても検討するため, 手術開始後15分, 30分の時点でもサンプルを採取した. 全く処置を施していないラットより採取した試料をコントロールとした.

なお, 本研究は川崎医科大学動物実験委員会承認(No.07-033, 2007)のもと, 川崎医科大学動物実験指針に基づいて実施した.

結果

NF- κ B p65免疫組織染色による組織学的検討

対照群, L群, T+L群の肝臓, 肺, 脾臓に対し, NF- κ B p65抗体を用いた免疫組織染色では, T+L群以外はどの時点においてもコントロール群同様まったく陽性細胞を示さなかった. T+L群において, 3臓器とも術後60分, 120分に多くの陽性細胞を認めた(図1, 2, 3). 全視野のうちランダムに500細胞を数え, そのうちの陽性細胞数の比率を計算したところ, 肺における陽性率が35%と最も高値を示した(図4).

NF- κ B p65タンパクの核内移行

T+L群術後120分の3臓器のサンプルを用い, ウエスタンブロット法にて細胞質, 核タンパク

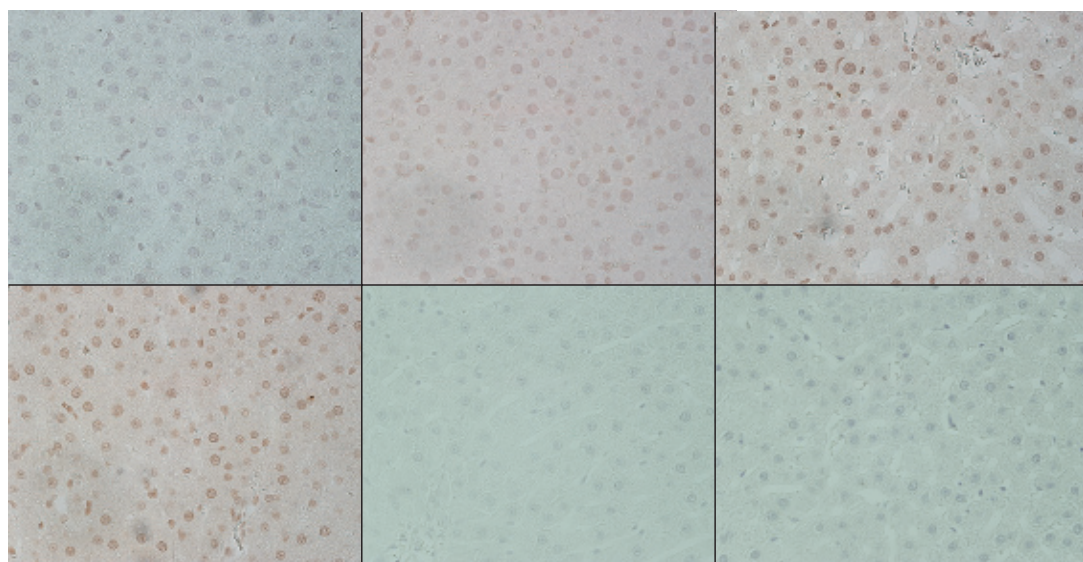


図1 p65抗体による免疫組織染色所見(T+L群, 肝臓)($\times 400$).

control	0min.	60min.
120min.	12hr.	24hr.

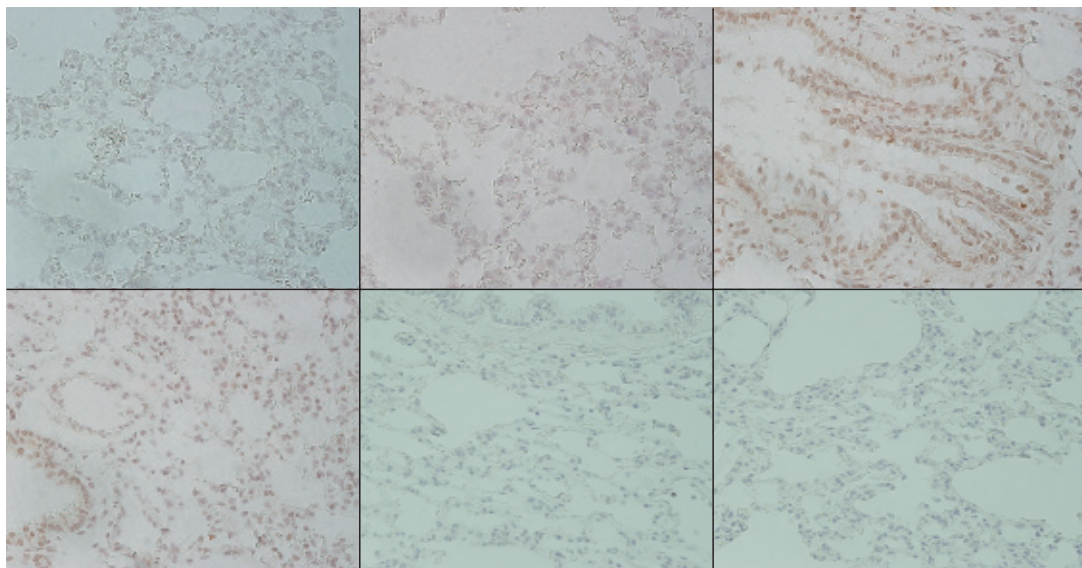


図2 p65抗体による免疫組織染色所見 (T+L群, 肺) (×400).

control	0min.	60min.
120min.	12hr.	24hr.

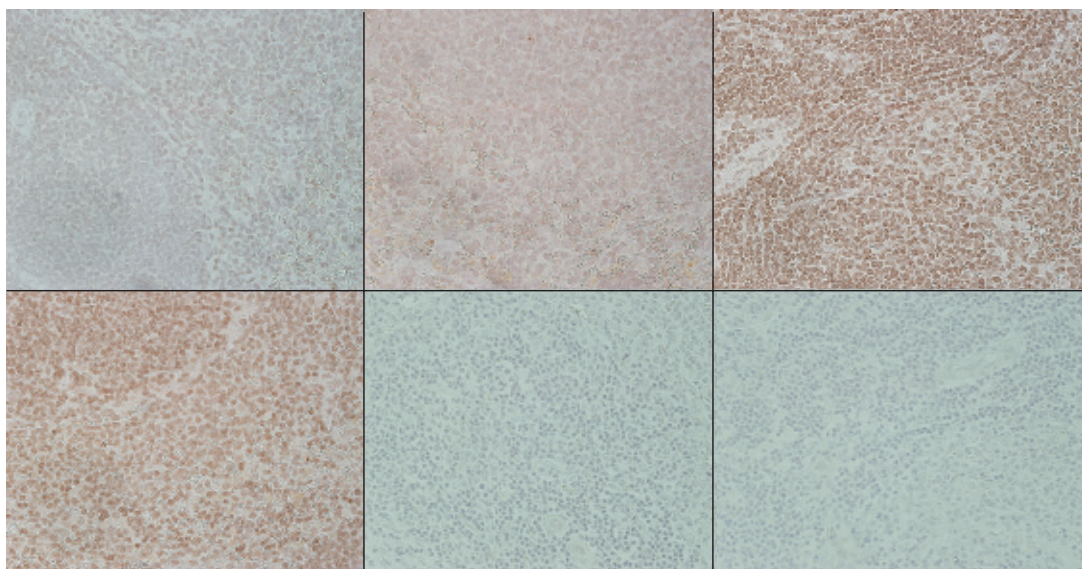


図3 p65抗体による免疫組織染色所見 (T+L群, 脾臓) (×400).

control	0min.	60min.
120min.	12hr.	24hr.

の検出を行った。p65, p65リン酸化抗体を用い細胞質, 核タンパクにおけるp65の検出を試みた。肺, 脾臓からはコントロール, 術後120分とも, 両タンパクにおいて明らかなバンドを検出できなかったが, 肝臓からの抽出物において

はコントロールでは両タンパクでは認められなかったバンドが, 術後120分で核タンパクに検出された (図5)。

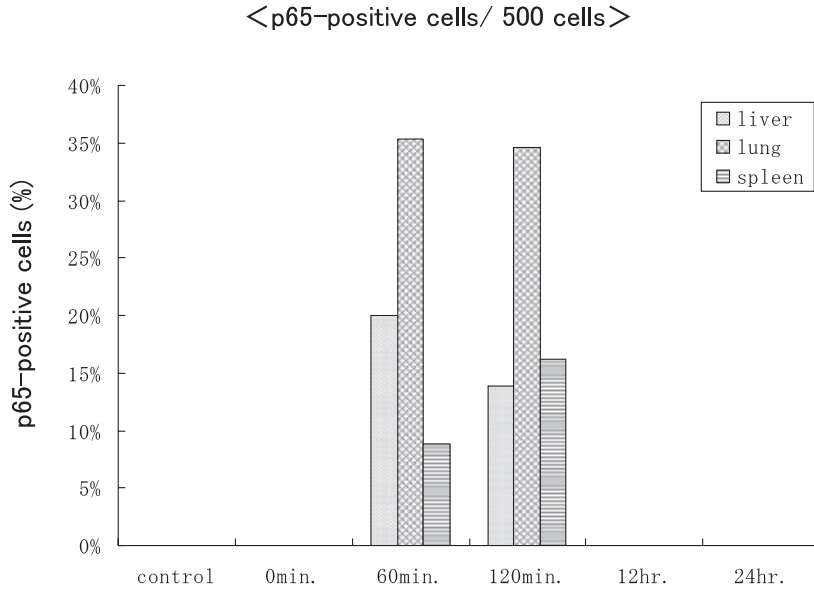


図4 3臓器における NF- κ B の陽性細胞数比率の経時的変化

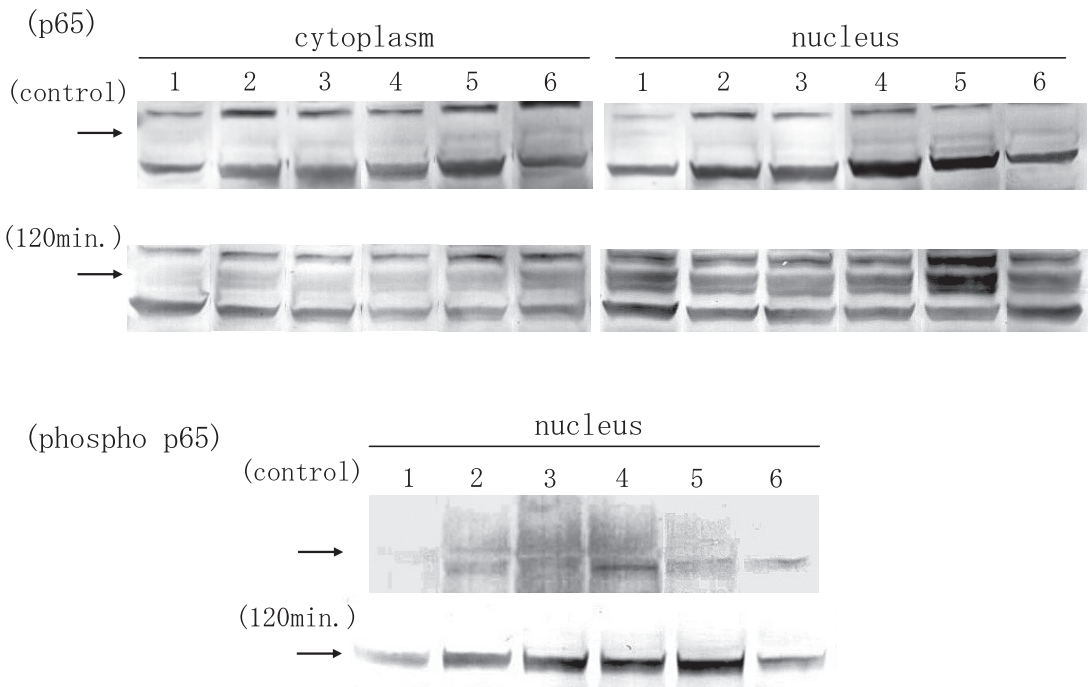


図5 ウェスタンブロット法によるバンドの検出

上段：p65抗体による所見

下段：リン酸化 p65抗体による所見

control: 侵襲(-), 120 min.: 開胸開腹術後120分, cytoplasm: 細胞質タンパク, nucleus: 核タンパク

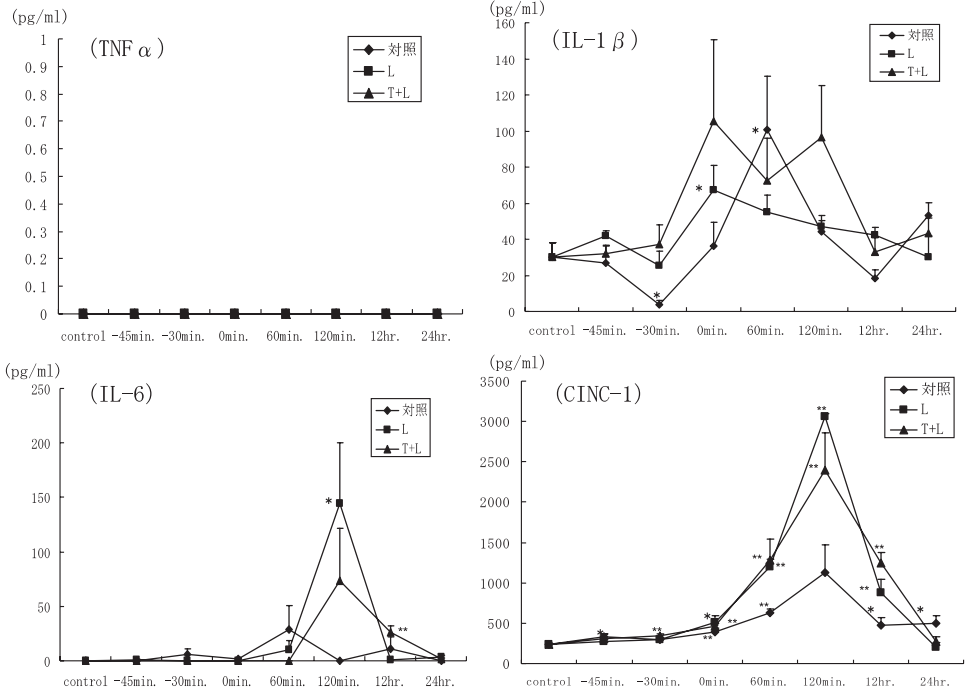


図6 3群間での血清サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF α , CINC-1) の変動の比較 **:p<0.01, *p<0.05

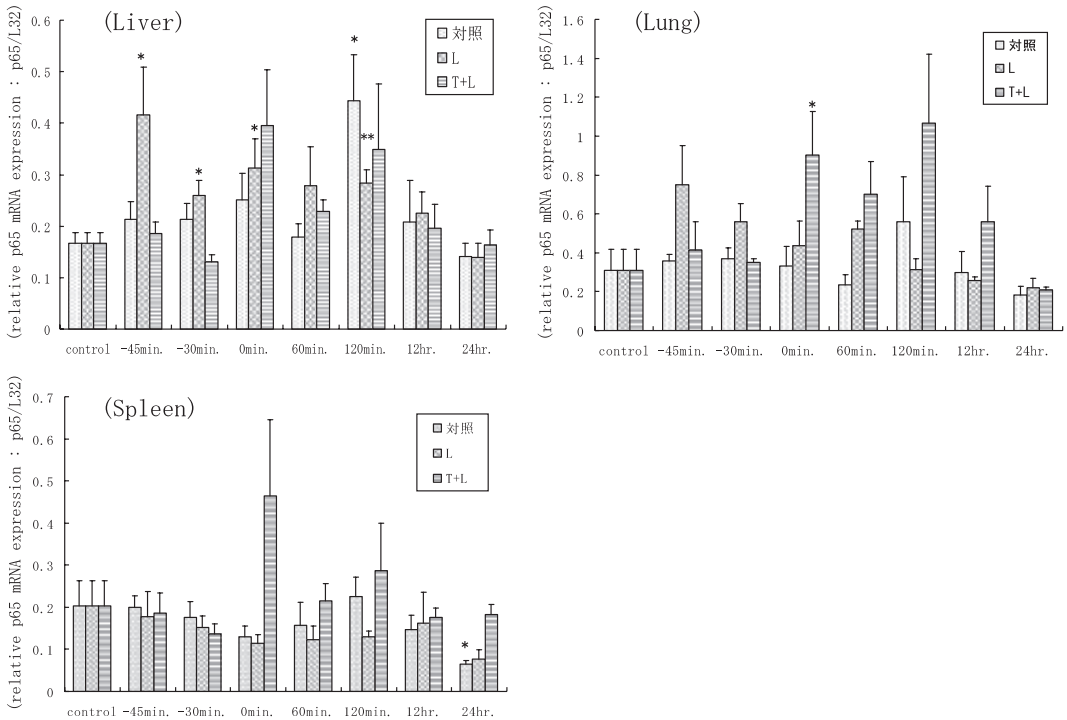


図7 半定量的 RT-PCR 法による 3臓器間での p65 mRNA 発現量の比較 **:p<0.01, *p<0.05

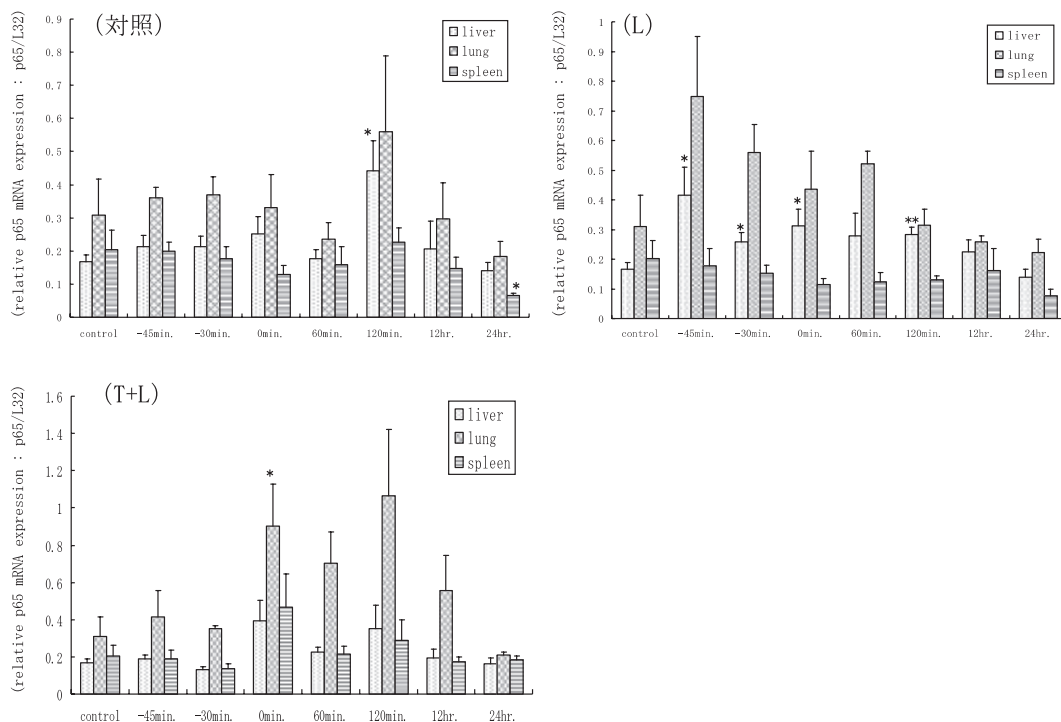


図8 半定量的 RT-PCR 法による 3 群間での p65 mRNA 発現量の比較 **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$

血中サイトカインの変動

TNF α の血中濃度は 3 群とも測定できなかった。IL-1 β の血中濃度は有意差を認めなかったものの、術直後より上昇傾向にあり、それは特に L 群、T+L 群に認められた。対照群では明らかな上昇は認めなかった。IL-6, CINC-1 の血中濃度については、3 群を比較すると、対照群に比べ他の 2 群の上昇が著明であった。この上昇は術後 120 分の時点で有意差をもってピークをむかえていたが 2 群のピーク値に有意差はなく、L 群に比べて T+L 群の方が遷延傾向を認めた (図 6)。

NF- κ B p65 mRNA 発現の検討

L32 mRNA を内部標準とし NF- κ B p65 mRNA の相対的発現量を測定した。L 群における肝臓と T+L 群における術後の肺において、コントロールに比し有意な増加を示した。また L 群の肝臓、肺での mRNA 発現の変化は、手術開始後より増加し始め、手術終了後徐々に正常化

した。一方 T+L 群の肝臓、肺での mRNA 発現の変化は、術中でなく術後増加傾向を示し、術後 120 分でピークをむかえ、徐々に正常化していた (図 7)。L 群、T+L 群において、肝臓、肺では同様な mRNA 発現の増減パターンを示していたのに対し、脾臓では、各群間ともコントロールに比べてほとんど増加しておらず、T+L 群における術直後のみ、増加傾向を示した。また、L 群、T+L 群とも肺の mRNA 発現量が最も多かった (図 8)。

考 察

NF- κ B (Nuclear factor κ B) は、1986 年に Sen と Baltimore らにより免疫グロブリン κ 軽鎖のエンハンサー領域に結合する転写因子として同定された²⁾。その後、さまざまな細胞における発現とその機能が報告されてきた³⁾⁻⁷⁾。NF- κ B は、プロトオンコジーンである *c-rel* 遺伝子と相同性のある領域を有している分子からなる Rel ファミリーに属する分子と、ホモある

いはヘテロ二量体を形成して存在する転写因子群の総称で, RelA(p65), RelB, c-Rel, NF- κ B1(p105/p50), NF- κ B2(p100/p52)の5種類が知られている. さらにこの二量体は, I κ B (inhibitor of κ B) と呼ばれるインヒビターと結合し, 不活性型として細胞質内に存在している. サイトカインなどの刺激によりI κ Bはただちにユビキチン化し分解され, 遊離したRelAは速やかに核内移行し種々の遺伝子発現に関与する.

NF- κ Bの多彩な機能として, 器官形成, 細胞死抑制, 免疫反応制御などがあるが, 侵襲と癌の転移促進作用 (surgical oncotaxis) の機序を考える上で最も重要な働きを担っている可能性がある. 固形腫瘍におけるNF- κ Bの発現異常は, 癌細胞株におけるNF- κ Bの活性化として報告されているものが多い⁸⁾⁻¹²⁾. ヒト癌組織において恒常的NF- κ Bの活性化を証明した報告や¹³⁾⁻¹⁵⁾, 腺癌細胞におけるAutocrineによるIL-1 β の産生がNF- κ Bの活性化に関与しているという報告もある¹⁶⁾. また, 慢性炎症と発癌の観点では, 慢性胃炎と胃癌¹⁷⁾, 慢性炎症性腸疾患と大腸癌¹⁸⁾との関係が示唆されている. 腫瘍細胞周囲の細胞が受けた侵襲によって放出される各種サイトカインや増殖因子などにより, 腫瘍細胞のNF- κ Bがさらに活性化し, 増殖, 進展を引き起こす可能性が考えられる. また, NF- κ Bの抗アポトーシス作用や細胞周期関連タンパクの制御により, さらに悪性を招くことも考えられる.

手術という侵襲により生体内では様々な反応が起こる. 恒常性を維持するための反応が過剰となり, 全身性の炎症反応を示した状態をsystemic inflammatory response syndrome (SIRS) という. また, 炎症性反応優位のSIRSに対して, 抗炎症性反応優位のcompensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) という概念もあり, この両者のバランスがとれなくなったとき, 多臓器機能不全 (multiple organ dysfunction syndrome:MODS) を引き起こすと考えられている¹⁹⁾. この, SIRSの状態を引き

起こす炎症性サイトカインはNF- κ Bの転写活性により誘導されるものである.

手術侵襲とNF- κ Bの活性化, 癌とNF- κ Bについては多く報告されている. しかし, 手術侵襲を加えられた生体における, 正常組織とNF- κ Bとの関係についての報告はない. そこで, 消化器癌手術の中で最も侵襲の大きい食道癌手術, すなわち開胸開腹術を行った際のNF- κ Bの動向について検討した. 最も大きな侵襲として開胸開腹術 (T+L群) を, 比較対象として中等度の侵襲として開腹群 (L群) を設定した. 術後合併症として最も障害を受けやすい肺と, 網内系臓器の肝臓, 脾臓においてNF- κ Bの変化を認められるかどうかを組織学的に確認するため, 免疫組織染色を行ったところ, 当初予想していたマクロファージなどの網内系細胞だけでなく肺胞上皮, 気管支上皮, 肝細胞といった細胞の核が濃染した. これは, T+L群のみに確認され, また術後120分にピークを迎えるという経時的変化も認められた. このことはウエスタンブロット法によるタンパクレベルでも確認することができた. すなわち, 術後120分での肝臓組織から抽出した核タンパクでp65リン酸化抗体を用いた際にバンドを検出したことから, 細胞質内に存在しているp65タンパクが核内移行し, リン酸化することで活性化しているという過程が確認された. 同時刻の肺, 脾臓組織のタンパクについても同様の実験を行ったが, 肝臓組織のようなバンドの検出を確認することが出来なかった. この原因として, 肝臓に比べ肺, 脾臓の細胞数は少なく, 回収するタンパク量が不足していた可能性がある. 免疫組織染色における陽性率では, NF- κ Bは肺において最も多く認められており, タンパクの回収方法については検討の余地が考えられた.

NF- κ Bの産生誘導標的遺伝子には, 各種サイトカインや接着因子があるが, 転写制御因子としてI κ B α , c-MycだけでなくNF- κ B自身の産生も誘導している. そこで, 3臓器におけるp65 mRNAの発現量を測定し, 臓器間での

発現量の違いや経時的変化について検討した。脾臓以外の臓器において p65 mRNA の発現の増減を認め、L 群では手術開始直後より、T+L 群では術直後より増加する傾向にあった。発現量としては、肝臓よりも肺の方が多かった。免疫組織染色において、肺の術後60分での陽性細胞数が多かったことから、この時点で NF- κ B は活性化し自身の mRNA の産生を誘導し、術後120分における肺での mRNA 発現量がピークをむかえたことと一致すると考えられた。

NF- κ B の活性化に至る経路には IKK (I κ B kinase) $\alpha/\beta/\gamma$ 複合体により I κ B がリン酸化の後に分解され、RelA/p50の核内移行が誘導される古典的経路が知られているが、Siebenlist らにより NIK (NF- κ B-inducing kinase) と呼ばれるキナーゼ依存性に IKK α ホモ二量体複合体が活性化され、p100のリン酸化が誘導され、プロテアソームによる限界分解により p52が生じ、RelB/p52が核内移行する非古典的経路が明らかとなった²⁰⁾。今回の研究に用いた抗体や primer は、p65 (RelA) タンパクを検出する古典的経路から活性化に至るものであった。p65 タンパクでも前述のような変動を確認することが出来たが、開胸開腹という手術侵襲下で他の NF- κ B ファミリーのタンパクが変動し、何らかの作用が働いている可能性は十分考えられる。

DerHagopian らにより癌の再発は炎症部位に発生しやすいと報告され、inflammatory oncotaxis という概念を提唱した²¹⁾。そして、平井らにより侵襲が癌の転移を促進するという現象を stress oncotaxis、手術の場合には surgical oncotaxis として報告された²²⁾。また、食道癌手術術後に呼吸器合併症を来した患者の予後が悪いことが報告され、そのことに基づきラットの開胸開腹モデルを用いて、術後のサイトカインの変動や活性酸素の発現について報告している^{22, 23)}。手術侵襲と癌の増殖については、開胸操作の加わった侵襲が、有意に腫瘍の増殖、転移を促進することが実験的に報告されている^{24, 25)}。今回の研究により、開胸操作の加わった手術侵襲下では、肺における NF- κ B の変動

が著明であった。肺での NF- κ B の活性化により、炎症性サイトカイン、活性酸素、NO といった SIRS、MODS を引き起こす因子を誘導することで呼吸器合併症を引き起こす可能性がある。それと同時に、術後合併症により様々な臓器において NF- κ B の活性化を引き起こし、サイトカインの過剰産生を介して遺残癌細胞の転移、増殖を促進することで予後に悪影響を及ぼすことが示唆された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、終始御指導、御高閲を賜りました本学消化器外科平井敏弘教授、角田 司教授、九州大学大学院医学研究院 先端医療医学部門 腫瘍制御学分野片野光男教授、また本研究にご協力下さいました同医用実験センター、医用生物センターの皆様にご感謝いたします。

引用文献

- 1) 平井敏弘, 峠哲哉: 手術侵襲は遺残癌細胞を増殖させるか. *Surgery Frontier* 9 : 25-30, 2002
- 2) Sen R, Baltimore D : Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 46 : 705-712, 1986
- 3) Baldwin Jr AS : The NF- κ B and I- κ B proteins: new discoveries and insight. *Annu Rev Immunol* 14 : 649-681, 1996
- 4) Ghosh S, May MJ, Kopp EB : NF- κ B and Rel proteins : evolutionarily conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 16 : 225-260, 1998
- 5) Pahl HL : Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene* 18 : 6853-6866, 1999
- 6) Barkett M, Gilmore TD : Control of apoptosis by Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene* 18 : 6910-6924, 1999
- 7) Li Q, Verina IM : NF- κ B regulation in the immune system. *Nature reviews immunology* 2 : 725-734, 2002
- 8) Visconti R, Cerutti J, Battista S, *et al.* : Expression of the neoplastic phenotype by human thyroid carcinoma cell lines requires NF- κ B p65 protein expression. *Oncogene* 15 : 1987-1994, 1997
- 9) Kurzrock R, Estrov Z, Ku S, Leonard M, Talpaz M : Interleukin-1 increases expression of the LYT-10(NF- κ B2) proto-oncogene/transcription factor in renal cell carcinoma lines. *J Lab Clin Med* 131 : 261-268, 1998

- 10) Parayoor ST, Youmell MY, Calderwood SK, Coleman CN, Price BD : Constitutive activation of IkappaB kinase alpha and NF-kappaB in prostate cancer cells is inhibited by Ibuprofen. *Oncogene* 18 : 7389-7394, 1999
- 11) Wang W, Abbruzzese J, Evans DB, Larry L, Cleary KR, Chiano PJ : The nuclear factor- κ B transcription factor is constitutively active in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 5 : 119-127, 1999
- 12) Sumitomo M, Tachibana M, Ozo C, Asakura H, Murai M, Hayakawa M, Nakamura H, Takayanagi A, Shimizu N : Induction of apoptosis of cytokine-producing bladder cancer cells by adenovirus-mediated I κ B α overexpression. *Human gene Therapy* 10 : 37-47, 1999
- 13) Sovok MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM, Sonenshein GE : Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J Clin Invest* 100 : 2952-2960, 1997
- 14) Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, Latty L, Cleary KR : The nuclear factor-kappaB RelA transcription factor is constitutively activated in human adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 5 : 119-127, 1999
- 15) Sasaki N, Morisaki T, Hashizume K, *et al.* : Nuclear factor- κ B p65(RelA) transcription factor is constitutively activated in human gastric carcinoma tissue. *Clin Cancer Res* 7 : 4136-4142, 2001
- 16) Arlt A, Orndamm J, Muerkoster S, Yu H, Schmidt WE, Ulrich RF, Schafer H : Autocrine production of interleukin-1 β confers constitutive nuclear factor κ B activity and chemoresistance in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer Res* 62 : 910-916, 2002
- 17) Keates S, Hitti YS, Upton M, Kelly CP : Helicobacter pylori infection activates NF- κ B in gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 113 : 1009-1109, 1997
- 18) Barnes PJ, Karin M : Nuclear Factor- κ B : a pivotal transcription factor in chronic inflammatory disease. *N Engl J Med* 336 : 1066-1071, 1997
- 19) 橋口陽二郎, 齋藤英昭 : 臨床侵襲学 (小川道雄, 齋藤英昭編). 第1版. 東京. へるす出版1998, pp397-406
- 20) Siebenlist U, Brown K, Claudio E : Control of lymphocyte development by nuclear factor-kappaB. *Nature Rev Immunol* 5 : 435-445, 2005
- 21) DerHagopian RP, Sugarbaker EV, Ketcham A : Inflammatory oncotaxis. *JAMA* 240 : 374-375, 1978
- 22) Hirai T, Yoshimoto A, Iwata Y, Yamashita Y, Kuwahara M, Toge T : Enhancing effect of thoraco-laparotomy on liver metastasis and the role played by active oxygens in its mechanism. *Jpn J Surg* 27 : 1040-1045, 1997
- 23) Hirai T, Yamashita Y, Mukaida H, Kuwahara M, Inoue H, Toge T : Poor prognosis in esophageal cancer patients with postoperative complications. *Jpn J Surg* 28 : 576-579, 1998
- 24) 浜井雄一郎 : 開胸術の腫瘍増殖におよぼす影響に関する実験的研究. 第1編 腫瘍細胞腹腔内接種における影響について. *広大医誌* 24 : 219-232, 1976
- 25) 浜井雄一郎 : 開胸術の腫瘍増殖におよぼす影響に関する実験的研究. 第2編 腫瘍細胞静脈内接種における影響について. *広大医誌* 24 : 263-277, 1976

NF- κ B status under operative stress in rats

Yoshiko MIKAMI

*Division of Gastroenterology, Department of Surgery, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan*

ABSTRACT NF- κ B (Nuclear factor κ B) is an important transcription factor used to maintain homeostasis in humans. We investigated the NF- κ B status of organs under the operative stress of laparotomy (L) and thoraco-laparotomy (T+L).

An immunohistochemical study showed the NF- κ B positive rate to be highest at 60 and 120 minutes after the operation, and especially in the lung. We also confirmed activation of NF- κ B in the liver at 120 minutes after the operation using Western blotting analysis. A delay in the peak of NF- κ B mRNA production in the T+L group compared with the L group was revealed by the real-time RT-PCR method. The lung showed the highest production of mRNA. From these results, we concluded that a cytokine storm after the operative stress, especially after the excessive surgical stress of the thoraco-laparotomy, was caused by activation of NF- κ B in the organ cells of the lung, liver and spleen, but especially, of the lung. This phenomenon might be related to a postoperative complication such as a pneumonia or liver damage. It also might have an enhancing effect on cancer metastasis; that is “surgical oncotaxis” .

(Accepted on Spring 28, 2009)

Key words : Nuclear Factor kappa B, Operative stress, Rat

Corresponding author

Yoshiko Mikami

Division of Gastroenterology, Department of Surgery,
Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki,
701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : yosshii@med.kawasaki-m.ac.jp