

氏名(本籍) 牧野 仁(福井県)
学位の種類 博士(医学)
学位記番号 博士第448号
学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日 平成15年3月27日
学位論文題目 Inhibitory effects of the new anti-inflammatory agent, IS-741, on spontaneous colitis in HLA-B27 / β_2 -microglobulin transgenic rats (新たな抗炎症薬IS-741によるHLA-B27 / β_2 -ミクログロブリン遺伝子導入ラットの自然発症型腸炎に対する抑制効果)

審査委員 主査 教授 三ツ浪 健 一
副査 教授 小笠原 一 誠
副査 教授 野坂 修 一

論文内容要旨

【背景と目的】

新たな抗炎症薬であるIS-741は、急性膵炎モデルにおいて炎症細胞が毛細血管内皮細胞に接着するのを阻害することで抗炎症効果を示すことが報告されている。一方、HLA-B27/ β_2 -ミクログロブリン遺伝子導入ラット(HLA-B27ラット)は自然発症的に慢性大腸炎をきたす動物モデルで、その病態はヒトの炎症性腸疾患に類似している。今回の研究では、IS-741が慢性大腸炎モデルであるHLA-B27ラットの腸炎発症を抑制できるかを検討した。

【方法】

1) SPF環境下で飼育して腸炎を発症したHLA-B27ラットを使用した。2) HLA-B27ラットをIS-741投与群と対照群に分け、それぞれにIS-741または蒸留水を14日間経口投与した後に解剖し検体を摘出した。3) 採取した血液から末梢血白血球数を測定した。4) 大腸炎の指標として全大腸の湿重量を測定した。5) 大腸の病理組織標本を作成し、炎症の程度について検討した。さらに、CD3の免疫染色を行いTリンパ球の浸潤の程度を検討した。6) 大腸の炎症の程度を評価するため、大腸粘膜のmyeloperoxidase活性とELISA法による大腸粘膜のサイトカインの測定を行った。

【結果】

1) HLA-B27ラットはSPF環境下で生後14週以上で下痢と便潜血が出現した。2) 末梢血白血球数は対照群と比較してIS-741投与群でやや低下していたが有意差はなかった。3) 大腸の湿重量はIS-741投与群では対照群に比べて有意に低下していた。4) 組織学的検討にて、IS-741投与群では大腸粘膜および粘膜下組織への炎症細胞の浸潤が著明に抑制されており、炎症スコアも有意に低値であった。また、CD3の免疫染色にてTリンパ球の浸潤が著明に抑制されていた。5) 大腸粘膜のmyeloperoxidase活性はIS-741投与群で有意に低下していた。大腸粘膜のサイトカインはGRO/CINC-1がIS-741投与群で有意に低下していた。

【考察】

様々な種類の炎症細胞が腸管の免疫や炎症に重要な役割を果たしていることが報告されている。今回の研究で、我々はIS-741がHLA-B27ラットの慢性の大腸炎に対して大腸炎を改善させることを証明した。この実験にHLA-B27ラットを選んだ理由は、このラットの腸炎が臨床的、生物学的、組織学的にヒトの潰瘍性大腸炎と極めて類似しているからである。今回の実験でIS-741は既に大腸

炎を発症していたHLA-B27ラットに対して、14日間の経口投与で治療効果を示した。このIS-741の作用機序の1つは、これまでの報告にあるように炎症細胞が毛細血管内皮細胞に接着するのを阻害して活性化白血球の大腸粘膜への浸潤を抑制したためと考えられる。今回の実験でも大腸組織標本にて好中球の浸潤が著明に抑制されていた。また、大腸粘膜のmyeloperoxidase活性は好中球の浸潤の指標となるが、これもIS-741投与群で低値だったことも組織所見と合致する結果であった。今回の研究でCD3の免疫染色の結果から、IS-741はTリンパ球の浸潤も強く抑制していることが証明された。ヒトの炎症性腸疾患において、Tリンパ球は様々なサイトカインを産生し、Th1/Th2バランスを乱して、腸炎の発症に中心的役割を果たしていると考えられている。IS-741はTリンパ球の機能を調整することでも抗炎症効果を示している可能性があると考えられた。

【結 語】

HLA-B27ラットの慢性の大腸炎に対してIS-741は有効性を示した。このIS-741の効果はIS-741が炎症細胞が毛細血管内皮細胞に接着するのを阻害することで発揮していると考えられた。今回の研究結果から、IS-741はヒトの炎症性腸疾患に対しても有効な治療薬となり得ると考えられた。

学位論文審査の結果の要旨

潰瘍性大腸炎は再燃と寛解を繰り返す原因不明の難治性慢性疾患であるが、その病態には活性化された白血球が関与していることが明らかになっている。本研究はこの活性化白血球に注目し、活性化白血球の抑制作用をもつIS-741を、潰瘍性大腸炎モデルであるHLA-B27/ β_2 ミクログロブリン遺伝子導入ラットに使用し、その治療効果について検討した。IS-741投与にてHLA-B27/ β_2 ミクログロブリン遺伝子導入ラットの大腸組織への白血球浸潤は抑制され、粘膜筋板の肥厚の程度も軽く、組織学的に炎症の改善効果が認められることを明らかにした。さらに、炎症の指標である大腸粘膜のmyeloperoxidase活性、大腸粘膜内IL-8濃度もIS-741投与にて低下していることも明らかにした。これらの結果は、臨床の現場における潰瘍性大腸炎の治療にIS-741が有効である可能性を示唆するもので、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認められる。