

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
安本 真悟	主査 教授 勝 健 一 副査 教授 芝 山 雄 老 副査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 森 浩 志 副査 教授 富 士 原 彰
主論文題名 マウス dextran sodium sulfate 腸炎に対する pyrrolidine dithiocarbamate 投与による炎症抑制効果に関する検討 (Therapeutic effect of pyrrolidine dithiocarbamate on dextran sulphate sodium-induced colitis in mice)	
学位論文内容の要旨	
<p>[目的]</p> <p>nuclear factor -κB (NF-κB) は細胞外からのシグナルによって細胞質から核内に移行して活性化する転写活性化因子で、炎症、免疫応答、癌やアポトーシスに関与しているとされている。pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) は NF-κB の inhibitor として知られ、NF-κB 経路を介する炎症について様々な抑制実験が報告されている。そこで今回、PDTC をマウスに腹腔内投与することによりマウス dextran sodium sulfate (DSS) 腸炎に対する炎症抑制効果を検討した。</p> <p>[対象と方法]</p> <p>1. 対象 生後6週のBALB/c 雌性マウスを用いて実験を行った。マウスは4群に分け、DSS 非投与群 (normal 群: n=5), DSS 投与対照群 (control 群: n=5) DSS 投与治療群 I (low dose 群: n=5), DSS 投与治療群 II (high dose 群: n=5) を作製した。</p> <p>2. 方法</p> <p>1) 腸炎の Disease Activity Index (DAI) score, 腸管短縮の評価と組織学的評価 7 日後に DAI score を算出し、腸管長を測定し腸炎による腸管短縮の評価をおこなった。また、遠位腸管組織の HE 染色標本で組織 score を求めた。</p> <p>2) 大腸組織中サイトカイン・NF-κB 活性の測定 腸管遠位部組織中の炎症性サイトカインである interleukin-1β (IL-1β) および tumor necrosis factor-α (TNF-α) を ELISA 法で測定した。 次に、腸管遠位部組織から核抽出液を抽出し、核抽出液中の NF-κB 濃度を ELISA 法で測定し、NF-κB の活性化を検討した。 尚、統計学的検討には t 検定を用い、数値の表記は標準誤差(mean\pmS.E.)を用いた。</p> <p>[結果]</p> <p>(1) 腸炎評価 (DAI score, 腸管短縮) DAI score では、投与治療群 I, II の両者とも control 群に比較して有意な炎症抑制効果が認められ</p>	

($p < 0.05$), 投与治療群 II でより強い抑制効果が得られた ($p < 0.01$) .

腸管短縮の検討では, DSS 投与治療群 I で有意な抑制効果は得られなかったが, 投与治療群 II では有意に抑制されていた ($p < 0.05$).

(2) 組織学的評価

組織 score は, 投与治療群 I では control 群と比較して炎症評価に関して著変を認めなかった. 投与治療群 II ではびらん形成, 腺窩上皮の消失や炎症細胞浸潤などは control 群と比べて有意差は認められなかったが, 投与治療群 II は軽微であった.

(3) 腸組織内の活性化 NF- κ B 濃度

腸管遠位部組織内の核抽出液中の NF- κ B 値は, control 群に比較して DSS 投与治療群 I ($p < 0.05$), DSS 投与治療群 II ($p < 0.01$) の両者では有意に低値を示しており, PDTC 投与にて NF- κ B の活性化が抑制されていることが認められた.

(4) 腸組織内の IL-1 β , TNF- α 濃度

IL-1 β 値は, control 群に比較して投与治療群 I では有意な差は認めなかったが, 投与治療群 II では有意に抑制されていた ($p < 0.05$).

また, TNF- α 値は, control 群に比較して DSS 投与治療群 I, II の両者において有意に抑制されていた ($p < 0.05$).

[考 察]

今回の実験で, PDTC の投与により腸管内 NF- κ B 活性が低下し, さらに IL-1 β と TNF- α の産生が抑制されることによって DSS 腸炎が改善していることが示唆された. しかし, 病理組織学的評価では DSS 投与治療群 I (low dose), II (high dose) の両者ともに有意な炎症抑制効果は認められなかった. NF- κ B は細胞周期でのサイクリン D への関与が報告されており, NF- κ B の抑制は細胞周期の進行を抑制することとなり, その結果細胞増殖や組織修復が遅延することが知られており, 今回の実験では抑制しきれなかった炎症によって生じた粘膜障害の再生が NF- κ B を抑制することにより抑えられ, 組織学的には粘膜障害が改善されなかったと考えられる.

これらの結果から PDTC による NF- κ B の活性抑制は, 炎症による粘膜組織欠損の治癒遅延を引き起こすことが考えられるが, その一方で炎症性サイトカイン (IL-1 β , TNF- α) の発現を強く抑制し, その結果腸炎の活動性を有意に改善させることが証明された. 以上より, PDTC は潰瘍性大腸炎の治療薬として臨床応用が期待できる薬剤であると考えられた.

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	安本 真悟
論文審査担当者		主 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 芝 山 雄 老 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 森 浩 志 副 査 教授 富 士 原 彰	
主論文題名 マウス dextran sodium sulfate 腸炎に対する pyrrolidine dithiocarbamate 投与による炎症抑制効果に関する検討 (Therapeutic effect of pyrrolidine dithiocarbamate on dextran sulphate sodium-induced colitis in mice)			
論文審査結果の要旨			
<p>炎症性腸疾患において、その腸管粘膜における炎症反応には炎症性サイトカインである interleukin-1β (IL-1β) , tumor necrosis factor-α (TNF-α)が深く関与しており, nuclear factor -κ B (NF-κ B)はこれらの炎症性サイトカインの発現を誘導する因子のひとつであることが知られている。</p> <p>本研究は、ヒト潰瘍性大腸炎モデルとされるマウス DSS 腸炎において NF-κ B の inhibitor である pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) を投与し、腸炎抑制効果を検討したものである。</p> <p>申請者は、本研究において、</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 腸管長の短縮抑制の改善. ② DAI score の改善. ③ 腸組織内の活性化 NF-κ B 濃度の低下. ④ 腸組織内の IL-1β , TNF-α 濃度の低下. <p>などを明らかにしている。</p> <p>以上の結果より、PDTC による NF-κ B の活性抑制は、炎症性サイトカイン (IL-1β , TNF-α) の発現を強く抑制し、その結果腸炎の活動性を有意に改善させることが証明された。 今後は PDTC の NF-κ B の活性抑制による炎症抑制の他に組織障害の治癒遅延との関連性について等のさらなる検討が必要である。</p> <p>以上により本論文は本学学位規程第3条第2項に定める所の博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p><主論文公表誌> 大阪医科大学雑誌 65(1):25-34, 2006</p>			