

氏 名 (本 籍) 安 岡 貴 志 (京都府)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 4 7 3 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 6 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 The effects of lectins on indomethacin-induced small intestinal
ulceration

(インドメタシン小腸炎モデルに対するレクチン添加成分栄養剤の炎症修復
効果に関する研究)

審 査 委 員 主 査 教 授 岡 村 富 夫

副 査 教 授 山 路 昭

副 査 教 授 堀 江 稔

論文内容要旨

*整理番号	476	(ふりがな) 氏名	やすおか たかし 安岡 貴志
学位論文題目	<p>The effects of lectins on indomethacin-induced small intestinal ulceration (インドメタシン小腸炎モデルに対するレクチン添加成分栄養剤の炎症修復効果に関する研究)</p>		
<p>[目的]食物成分のひとつであるレクチンに、食物繊維と同様の消化管粘膜増殖作用があることが報告され、新しい増殖因子として注目されている。我々は、成分栄養剤に phytohaemagglutinin (PHA)、concanavalin-A (Con-A)を添加することにより小腸及び大腸の粘膜増殖作用をきたし、成分栄養剤による粘膜萎縮を予防することができることを確認した。そこで今回、レクチン添加成分栄養剤をインドメタシン誘発小腸炎モデルに用い、炎症の修復作用について検討した。</p> <p>[方法]5週令のSD系雄ラットを、5%脂肪入り成分栄養剤(ED)飼育群(コントロール)、インドメタシン投与+ED飼育群、インドメタシン投与+0.1%PHA添加ED飼育群、インドメタシン投与+0.1%Con-A添加ED飼育群の4群に分け、1週間飼育した。インドメタシンは 7.5mg/kg を2日間連続で皮下注射し、小腸炎モデルを作成した。1週間後に 20mg の phenolsulfonphthalein (PSP)を経口投与し、24時間の尿中排泄率を測定し、粘膜透過性を検討した。また Chenらの方法により実体顕微鏡下に障害スコアを測定した後、炎症部位の粘膜を剥離し、MPO 活性を測定した。さらにレクチンの粘膜増殖作用については屠殺2時間前にピンクリスチンを腹腔内に投与し、microdissection 法により単離した crypt の metaphase 細胞数により検討した。</p> <p>それぞれの値は mean±SEM で表示した。全ての結果は ANOVA 検定にて分析し、P<0.05 を有意差ありと判定した。</p> <p>[結果]肉眼的炎症スコアは 8 点満点中インドメタシン投与群の平均は 4.8±1.1 点であったが PHA 群は 3.0±0.6 点、Con-A 群は 2.2±0.2 点といずれも有意に低下しており、レクチン添加群では粘膜障害の修復効果が認められた。</p> <p>24 時間の PSP 排泄率はインドメタシン投与群の平均排泄率は 4.2±0.5%であるのに対し PHA 群は 2.9±0.3%、Con-A 群は 3.1±0.4%といずれもコントロール群とほぼ同レベルであり、インドメタシン誘発粘膜障害に起因する粘膜透過性の亢進を抑制することが明らかになった。</p> <p>MPO 活性はインドメタシン投与群の平均活性値 189.2±74.2mU/g に対して PHA 群は 35.0±14.5mU/g、Con-A 群は 25.8±20.2mU/g であり、レクチン添加群で有意に低下した。</p> <p>陰窩あたりの metaphase 細胞数は、コントロール群は 15.3±3.6、インドメタシン投与群は 25.7±4.0 であるのに対して PHA 添加群は 42.4±3.6、Con-A 添加群は 36.1±3.2 と有意に上昇しており、粘膜増殖作用が確認された。</p> <p>各群における HE 染色の病理組織標本では、コントロール群では潰瘍やびらんなどは認めないが、ED 群では腸管膜付着側に沿って著明な潰瘍形成と好中球浸潤があり、粘膜固有層への好中球浸潤も認められた。PHA 群及び Con-A 群では絨毛の短縮化と粘膜固有層への好中球浸潤がみられたが、ED 群に比べて炎症は軽度であった。また PHA 群においては漿膜下に肉芽組織がみられ、潰瘍部には再生上皮も認められた。</p> <p>[考察]本研究では、インドメタシンによる粘膜傷害に対するレクチンの治療効果について検討した。その結果 PHA・Con-A の経口投与は、いずれも小腸のインドメタシンによる粘膜傷害を抑制しうることが確認できた。</p> <p>In vitro での実験では、Con-A は腸管の EGF レセプターを介して作用すると考えられる結果が得られている。実際、Con-A は α リンクされたマンノース族に結合し、EGF レセプターもそのひとつである。EGF は体液性増殖因子として以前よりその有効性が確認されており、レクチンの粘膜障害軽減作用は EGF レセプターを介して発現する可能性があると考えられる。一方我々は、レクチンがエンテログルカゴン、ガストリン、コレシストキニンなどの腸管におけるホルモンの分泌を促進することも明らかにしている。エンテログルカゴンは小腸における直接的な栄養的効果を有している。また、エンテログルカゴンが分泌されると glucagon-like peptide 2 (GLP-2) も同様に分泌され、この GLP-2 には顕著な小腸の増殖作用が確認されている。これらの事実より、レクチンの増殖作用の機序としては、これら消化管ホルモンを介した作用も考えられる。</p> <p>今回の研究において MPO 活性はレクチンの投与によって著しく低下した。ある種のレクチンは経口投与の後に末梢血に intact な形で検出される。また一方 PHA や Con-A が免疫細胞に作用することはよく知られているが、それらが intact な形で腸粘膜を通過することは確認されていない。今回の実験からはレクチンが免疫調節作用を有している可能性も示唆された。</p> <p>[結論]レクチン添加により小腸の粘膜増殖が誘導され、小腸炎の修復効果が確認できた。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	476	氏名	安岡 貴志
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>クローン病や短腸症候群に対して有効な成分栄養剤が小腸粘膜の萎縮をきたすことが知られている。これまでに、Concanavalin-A (Con-A) や Phytohaemagglutinin (PHA) などのレクチンを添加した成分栄養剤が小腸粘膜の増殖を促進し、萎縮を予防することが報告されている。そこで、クローン病の病態に類似するインドメタシン誘発小腸粘膜傷害に対するレクチン経口投与の効果について検討した。</p> <p>Con-A 及び PHA 添加により傷害部位である小腸における粘膜透過性、傷害スコア及び MPO 活性は有意に低下し、潰瘍の修復作用を認めた。また血漿 GLP-2 濃度及び核特異的マーカーである Ki-67 陽性細胞は著明に上昇し、Con-A 及び PHA の粘膜増殖作用に消化管ホルモンの関与が示唆された。</p> <p>本研究は、成分栄養剤にレクチンを添加することにより、腸粘膜の萎縮のみならず炎症性腸疾患を改善することを明らかにしたものであり、博士(医学)の学位授与に値するものと認められた。</p>			
(平成16年2月18日)			