

インターロイキン-17によるヒト腸管由来筋線維芽細胞機能の制御に関する研究

(課題番号 13470119)

平成13年度～平成14年度科学研究費補助金 [基盤研究(B)(2)]

研究成果報告書

平成15年2月

研究代表者： 安藤 朗

(滋賀医科大学医学部助手)

## はじめに

この報告書は、炎症性腸疾患の病態解析、治療への応用を目指して、インターロイキン-17 のヒト大腸筋線維芽細胞の免疫機能に対する制御機構の解析を試みた平成13年度から平成14年度に至る研究のまとめである。

## 研究組織

研究代表者:安藤 朗 (滋賀医科大学医学部助手)

## 交付決定額(配分額)

(金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	3,700	0	3,700
平成14年度	2,800	0	2,800
総計	6,500	0	6,500

## 研究発表

### (ア)学会誌等

1. Andoh A, Fujiyama Y, Shimada M, Bamba T: Modulation of complement component (C3 and factor B) biosynthesis by a histone deacetylase inhibitor in human intestinal epithelial cells. Int J Mol Med, 6:51-54, 2000.
2. Andoh A, Shimada M, Takaya H, Hata K, Fujiyama Y, Bamba T: Transforming growth factor-beta1 acts as a potent inhibitor of complement C3 biosynthesis in human pancreatic cancer cell lines. Pancreas, 20:138-145, 2000

滋賀医科大学附属図書館



2002018304

3. Andoh A, Takaya H, Saotome T, Shimada M, Hata K, Araki Y, Nakamura F, Shintani Y, Fujiyama Y, Bamba T.: Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Gastroenterology*, 119:211-219, 2000
4. Andoh A, Takaya H, Araki Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T.: Medium- and long-chain fatty acids differentially modulate interleukin-8 secretion in human fetal intestinal epithelial cells. *J Nutr*, 130:2636-2640, 2000
5. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T.: Development of dextran sulphate sodium-induced experimental colitis is suppressed in genetically mast cell-deficient Ws/Ws rats. *Clin Exp Immunol*, 119:264-269, 2000
6. Araki Y, Andoh A, Koyama S, Fujiyama Y, Kanauchi O, Bamba T.: Effects of germinated barley foodstuff on microflora and short chain fatty acid production in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Biosci Biotechnol Biochem*, 64:1794-1800, 2000
7. Araki Y, Fujiyama Y, Andoh A, Koyama S, Kanauchi O, Bamba T.: The dietary combination of germinated barley foodstuff plus *Clostridium butyricum* suppresses the dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in rats. *Scand J Gastroenterol*, 35:1060-1067, 2000
8. Araki Y, Tsujikawa T, Andoh A, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T.: Therapeutic effects of an oral adsorbent on acute dextran sulphate

- sodium-induced colitis and its recovery phase in rats, especially effects of elimination of bile acids in gut lumen. *Dig Liver Dis*, 32:691-698, 2000
9. Zhao YX, Andoh A, Shimada M, Takaya H, Hata K, Fujiyama Y, Bamba T.: Secretion of complement components of the alternative pathway (C3 and factor B) by the human alveolar type II epithelial cell line A549. *Int J Mol Med*, 5:415-419, 2000
10. Tsujikawa T, Urabe M, Bamba H, Andoh A, Sasaki M, Koyama S, Fujiyama Y, Bamba T.: Haemorrhagic cerebral sinus thrombosis associated with ulcerative colitis: a case report of successful treatment by anticoagulant therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 15:688-692, 2000
11. Shibata N, Ikuno Y, Tsubakimoto Y, Hoshino N, Minouchi T, Yoshio K, Inoue T, Taga T, Ando A, Hodohara K, Ohta S, Fujiyama Y, Bamba T, Yamaji A.: Adsorption and pharmacokinetics of cyclosporin A in relation to mode of infusion in bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant*, 25:633-638, 2000
12. Matsuda H, Fujiyama Y, Andoh A, Ushijima T, Kajinami T, Bamba T.: Characterization of antibody responses against rectal mucosa-associated bacterial flora in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 15:61-68, 2000
13. Takaya H, Andoh A, Shimada M, Hata K, Fujiyama Y, Bamba T.: The expression of chemokine genes correlates with nuclear factor-kappaB activation in human pancreatic cancer cell lines. *Pancreas*, 21:32-40, 2000

14. Tsujikawa T, Tsukamoto H, Itoh A, Andoh A, Sasaki M, Koyama S, Fujiyama Y, Bamba T: Meningitis carcinomatosa originating from an alpha fetoprotein-producing gastric cancer. Intern Med, 39:223-227, 2000
15. Kanauchi O, Iwanaga T, Andoh A, Araki Y, Nakamura T, Mitsuyama K, Suzuki A, Hibi T, Bamba T. Dietary fiber fraction of germinated barley foodstuff attenuated mucosal damage and diarrhea, and accelerated the repair of the colonic mucosa in an experimental colitis. J Gastroenterol Hepatol;16:160-168, 2001.
16. Tsujikawa T, Ohta N, Nakamura T, Yasuoka T, Satoh H, Fukunaga T, Itoshi A, Uda T, Andoh A, Sasaki M, Fujiyama Y, Bamba T: Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis. J Gastroenterol. 36:673-680, 2001
17. Hata K, Andoh A, Sato H, Araki Y, Tanaka M, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T: Sequential changes in luminal microflora and mucosal cytokine expression during developing of colitis in HLA-B27/beta2-microglobulin transgenic rats. Scand J Gastroenterol. 36,1185-1192, 2001
18. Shimada M, Andoh A, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T: Ligation of the Fas antigen stimulates chemokine secretion in pancreatic cancer cell line PANC-1. J Gastroenterol Hepatol., 16:1060-1067, 2001

19. Yamamoto K, Fujiyama Y, Andoh A, Bamba T, Okabe H: Oxidative stress increases MICA and MICB gene expression in the human colon carcinoma cell line (CaCo-2). *Biochim Biophys Acta*, 1526:10-12, 2001
20. Araki Y, Fujiyama Y, Andoh A, Nakamura F, Shimada M, Takaya H, Bamba T: Hydrophilic and hydrophobic bile acids exhibit different cytotoxicities through cytolysis, interleukin-8 synthesis and apoptosis in the intestinal epithelial cell lines. IEC-6 and Caco-2 cells. *Scand J Gastroenterol.*, 36:533-539, 2001
21. Araki Y, Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y, Bamba T: Alterations in intestinal microflora, faecal bile acids and short chain fatty acids in dextran sulphate sodium-induced experimental acute colitis in rats. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13:107-112, 2001
22. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Hata K, Makino J, Okuno T, Nakanura F, Bamba T: Application of 2-aminopyridine fluorescence labeling in the analysis of in vivo and in vitro metabolism of dextran sulfate sodium by size-exclusion high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B*, 753:209-215, 2001
23. Andoh A, Takaya H, Makino J, Sato H, Bamba S, Araki Y, Hata K, Shimada M, Okuno T, Fujiyama Y, Bamba T: Cooperation of interleukin-17 and interferon-gamma on chemokine secretion in human fetal intestinal epithelial cells. *Clin Exp Immunol*, 125:56-63, 2001
24. Andoh A, Fujiyama Y, Araki Y, Kimura T, Tsujikawa T, Bamba T: Role of complement activation and mast cell degranulation in the

- pathogenesis of rapid intestinal ischemia/reperfusion injury in rats. *Digestion*, 63 (Suppl.) 1:103-107, 2001.
25. Takenaka K, Fujiyama Y, Andoh A, Sasaki T, Amakata Y, Matsubara H, Hodohara K, Bamba T.: Prevention of murine acute graft-versus-host disease by staphylococcal enterotoxin B treatment. *Clin Exp Immunol*, 123:155-161, 2001.
26. Tasaki K, Sasaki M, Bamba M, Shintani Y, Andoh A, Tsujikawa T, Koyama S, Fujiyama Y, Bamba T.: A case of toxic shock-like syndrome presenting with serious hypoproteinaemia because of a protein-losing gastroenteropathy. *J Intern Med.*, 250:174-179, 2001
27. Andoh A, Saotome T, Sato H, Tsujikawa T, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T. Epithelial expression of caveolin-2, but not caveolin-1, is enhanced in the inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 7:210-214,2001.
28. Amakata Y, Fujiyama Y, Andoh A, Hodohara K, Bamba T.: Mechanism of NK cell activation induced by coculture with dendritic cells derived from peripheral blood monocytes. *Clin Exp Immunol*, 124:214-222, 2001
29. Andoh A, Kinoshita K, Rosenberg I, Podolsky DK. Intestinal trefoil factor induces decay-accelerating factor expression and enhances the protective activities against complement activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol.* 2001 167:3887-3893, 2001.
30. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Kanauchi O, Takenaka K, Higuchi A, Bamba T. Germinated barley foodstuff exhibits different adsorption

- properties for hydrophilic versus hydrophobic bile acids. *Digestion*. 64:248-254,2001.
31. Fukuda M, Kanauchi O, Araki Y, Andoh A, Mitsuyama K, Takagi K, Toyonaga A, Sata M, Fujiyama Y, Fukuoka M, Matsumoto Y, Bamba T. Prebiotic treatment of experimental colitis with germinated barley foodstuff: a comparison with probiotic or antibiotic treatment. *Int J Mol Med* 9:65-70, 2002.
32. Andoh A, Hata K, Shimada M, Fujino S, Tasaki K, Bamba S, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T. Inhibitory effects of somatostatin on tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. *Int J Mol Med*. 10:89-93,2002.
33. Andoh A, Shimada M, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T. Sodium butyrate enhances complement-mediated cell injury via down-regulation of decay-accelerating factor expression in colonic cancer cells. *Cancer Immunol Immunother*. 50:663-672,2002.
34. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Hata K, Makino J, Shimada M, Bamba H, Okuno T, Urushiyama N, Bamba T. Analysis of alpha-amylase-derived pyridylamino-dextran sulfate oligomers by the combination of size-exclusion and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 766:351-356,2002.
35. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Bamba T. In vitro alterations in fecal short chain fatty acids and organic anions induced by the destruction of intestinal microflora under hypotonic and aerobic conditions. *Int J Mol Med* 9:627-631,2002.



36. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Takizawa J, Takizawa W, Bamba T. Oral administration of a product derived from *Clostridium butyricum* in rats. *Int J Mol Med*. 9:53-57,2002.
37. Andoh A, Shimada M, Bamba S, Okuno T, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T. Extracellular signal-related kinases 1 and 2 participate in interleukin-17 plus tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced stabilization of interleukin-6 mRNA in human pancreatic myofibroblast. *Biochimica et Biophysica Acta (Molecular cell research)* 1591:69-74,2002.
38. Araki Y, Andoh A, Fujiyama Y, Takizawa J, Takizawa W, Bamba T. Short-term oral administration of a product derived from a probiotic, *Clostridium butyricum* induced no pathological effects in rats. *Int J Mol Med*. 9:173-177,2002.
39. Araki Y, Andoh A, Nakamura F, Tasaki K, Takenaka K, Komai Y, Doi H, Fujiyama Y, Bamba T. Mast cells may not play a crucial role in the pathogenesis of experimental closed duodenal loop-induced pancreatitis in rats. *Pancreas*. 24:298-302,2002.
40. Hata K, Andoh A, Shimada M, Fujino S, Bamba S, Araki Y, Okuno F, Fujiyama Y, Bamba T. IL17 stimulates inflammatory responses via NF- $\kappa$ B and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G1035-1044,2002.
41. Makino J, Andoh A, Hata K, Yotsuya S, Shikama H, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T. Suppressive effects of a new anti-inflammatory

- agent, IS-741, on dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in rats. *Int J Mol Med.* 9:391-396,2002.
42. Okuno T, Andoh A, Bamba S, Araki Y, Fujiyama Y, Fujimiya M, Bamba T: Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha induce chemokine and matrix metalloproteinase gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts. *Scand J Gastroenterol.* 37:317-324,2002.
43. Shimada M, Andoh A, Hata K, Tasaki K, Araki Y, Fujiyama Y, Bamba T IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators. *J Immunol.* 168:861-868,2002.
44. Makino J, Andoh A, Hata K, Yotsuya S, Shikama H, Imamura M, Fujiyama Y, Bamba T. Inhibitory effects of the new anti-inflammatory agent, IS-741, on spontaneous colitis in HLA-B27/beta2-microglobulin transgenic rats. *J Gastroenterol Hepatol* 17:854-860, 2002.
45. Andoh A, Fujino S, Bamba S, Araki Y, Okuno T, Bamba T, Fujiyama Y. IL-17 selectively downregulates TNF- $\alpha$  induced RANTES gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts. *J Immunol* 169:1683-1687,2002.
46. Andoh A, Fujiyama Y, Yoshioka U, Sasaki M, Araki Y, Tsujikawa T, Bamba T. Elevated serum anti-carbonic anhydrase II antibodies in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med.* 9:499-502,2002.
47. Takaya H, Andoh A, Makino J, Shimada M, Tasaki K, Araki Y, Bamba S, Hata K, Fujiyama Y, Bamba T. Interleukin-17 stimulates chemokine (interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1)

secretion in human pancreatic periacinar myofibroblasts. Scand J Gastroenterol. 37:239-245, 2002.

48. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin-17 in inflammatory bowel disease. GUT 52:65-70,2003.

## (イ) 口頭発表

1. 馬場忠雄、辻川知之、五月女隆男、新谷 寛、安藤 朗、藤山佳秀；金内 理（キリンビール(株)・機能食品事業部）※プロジェクト研究「新治療法を開発する」クローン病患者に対するキトサン・アスコルビン酸複合体経口投与の意義※厚生科学研究費助成金特定疾患対策研究事業 「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 「炎症性腸疾患に対する白血球除去・吸着療法に関する多施設共同研究」 平成 12 年度第 2 回総会（東京）、平成 13 年 1 月 17 日
2. 石塚義之、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、新谷 寛、安藤 朗、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※急性膵炎回復期における ED 負荷試験の有用性 第 16 回 日本静脈経腸栄養学会（横浜）、平成 13 年 2 月 8 日（静脈経腸栄養 16(1):49, 2001)
3. 西山順博、新谷 寛、來住優輝、石塚 泉、横野智信、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、石塚義之、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※超音波ドプラ法による門脈血流より見た食道静脈瘤の再発予測※日本超音波医学会第 21 回関西地方会（大阪）、平成 13 年 2 月 10 日
4. 井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄；程原佳子（滋賀医大・輸）※悪性リンパ腫に対する抗 CD20 抗体の使用経験※第 11 回 滋賀癌化学療法研究会（大津）、平成 13 年 2 月 14 日
5. 浅野信行、小山茂樹、加藤卓司、石塚義之、新谷 寛、來住優輝、石塚 泉、西山順博、横野智信、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄※特発性細菌性腹膜炎の 1 例※第 74 回 日本消化器病学会近畿支部例会（京都）、平成 13 年 2 月 17 日
6. 安藤 朗、高谷宏樹、嶋田光恵、畑 和憲、馬場重樹、辻川知之、藤山佳秀、馬場忠雄※腸管上皮細胞からの IL-8 産生の中鎖および長鎖脂肪酸による修飾※第 38 回 小腸研究会（岡山）、平成 13 年 2 月 24 日
7. 井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄；程原佳子（滋賀医大・輸）※悪性リンパ腫に対する抗 CD20 抗体の使用経験※第 11 回 滋賀癌化学療法研究会（大津）、

平成 13 年 2 月 24 日

8. 出口靖之、辻川知之、五月女隆男、井上徹也、石塚義之、新谷 寛、安藤朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※IBD に合併した痔瘻の 2 例※滋賀消化器研究会 第 46 回学術講演会（草津）、平成 13 年 3 月 17 日
9. 石塚義之、辻川知之、加藤卓司、五月女隆男、井上徹也、新谷 寛、安藤朗、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄；糸島崇博、村上耕一郎、宇治祥隆、仲 成幸（滋賀医大・1 外）；山崎道夫、古川 顕、村田喜代史（同・放）※難治性肝性脳症に対して外科的シャント閉鎖術を施行した 2 症例※第 37 回 滋賀肝疾患研究会（大津）、平成 13 年 3 月 24 日
10. 牧野 仁、安藤 朗、嶋田光恵、高谷宏樹、田崎和仁、中村文泰、馬場重樹、荒木克夫、畑 和憲、藤山佳秀、馬場忠雄※インターロイキン(IL)-17 によるヒト膵腺房周囲筋線維芽細胞からのケモカインの誘導※第 87 回 日本消化器病学会総会（東京）、平成 13 年 4 月 18 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A161, 2001)
11. 嶋田光恵、安藤 朗、畑 和憲、高谷宏樹、牧野 仁、奥野貴史、馬場重樹、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄※酪酸による大腸癌の Decay-Accelerating Factor(DAF)発現抑制の意義※第 87 回 日本消化器病学会総会（東京）、平成 13 年 4 月 19 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A174, 2001)
12. 畑 和憲、安藤 朗、牧野 仁、嶋田光恵、奥野貴史、高谷宏樹、馬場重樹、荒木克夫、辻川知之、五月女隆男、藤山佳秀、馬場忠雄※HLA-B27 トランスジェニックラット腸炎における粘膜サイトカイン発現と腸内細菌叢の検討※第 87 回 日本消化器病学会総会（東京）、平成 13 年 4 月 19 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A178, 2001)
13. 奥野貴史、安藤 朗、牧野 仁、馬場重樹、嶋田光恵、畑 和憲、高谷宏樹、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄；藤宮峯子（滋医大・1 解）※ヒト大腸筋線維芽細胞の分離とケモカイン産生能の検討※第 87 回 日本消化器病学会総会（東京）、平成 13 年 4 月 19 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A180, 2001)
14. 安藤 朗、馬場忠雄；D.K.Podolsky(Massachusetts General Hospital)※腸管上皮細胞における Intestinal Trefoil による Decay-Accelerating Factor の発現誘導※第 87 回 日本消化器病学会総会（東京）、平成 13 年 4 月 20 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A213, 2001)
15. 武内美紀、西山順博、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、石塚義之、新谷 寛、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※経過中、腹腔内腫瘍を来した不明熱症例※第 164 回 日本内科学会近畿地方会（大阪）、平成 13 年 6 月 2 日
16. 辻川知之、安藤 朗、佐々木雅也、藤山佳秀、馬場忠雄※経腸栄養療法中にビタミン K 欠乏によると思われる胎児硬膜下血腫を生じたクローン病の妊娠例※第 24 回在宅経腸栄養(HEN)研究会、第 16 回在宅静脈栄養(HPN)研究会合同集会（大阪）、平

成 13 年 9 月 8 日

17. 井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄；程原佳子（滋医大・輸）※抗 CD20 抗体により寛解に至った再発治療抵抗性濾胞性リンパ腫症例※第 75 回 近畿血液学地方会（神戸）、平成 13 年 6 月 9 日
18. 畑 和憲、牧野 仁、奥野貴史、馬場重樹、木村早苗、嶋田光恵、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄※HLA-B27/B2 microglobulin transgenic rat 大腸炎の粘膜内サイトカイン発現についての検討※第 21 回 滋賀血液・免疫研究会（草津）、平成 13 年 6 月 16 日
19. 井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀；程原佳子（滋賀医大・輸）※造血幹細胞移植の現況 —同種末梢血幹細胞・ミニ移植—※第 13 回 滋賀自己血輸血研究会（草津）、平成 13 年 6 月 16 日
20. 安藤 朗、嶋田光恵、田崎和仁、高谷宏樹、牧野 仁、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄※NF- $\kappa$ B および MAP キナーゼ活性化を介したインターロイキン(IL)-17 によるヒト膵腺房周囲筋線維芽様細胞からのケモカインの誘導※第 32 回 日本膵臓学会大会（小倉）、平成 13 年 7 月 12 日※（膵臓 16(3):124(274), 2001)
21. 新谷 寛、中村文泰、五月女隆男、石塚義之、安藤 朗、丹波淳哉、田崎和仁、藤山佳秀、馬場忠雄※末梢型カンナビノイド受容体リガンド(JTE-715)の実験膵障害モデルおよび膵外分泌機能への効果※第 32 回 日本膵臓学会大会（小倉）、平成 13 年 7 月 12 日※（膵臓 16(3):107(257), 2001)
22. 田崎和仁、中村文泰、新谷 寛、五月女隆男、石塚義之、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄※ヒト膵腺房周囲線維芽様細胞(hPFC)の Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1)分泌における細胞内シグナル伝達経路の検討※第 32 回 日本膵臓学会大会（小倉）、平成 13 年 7 月 13 日※（膵臓 16(3):123(273), 2001)
23. 安藤 朗、嶋田光恵、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄※短鎖脂肪酸による大腸癌細胞の Decay-Accelerating Factor(DAF)発現の抑制※第 38 回 日本消化器免疫学会総会（北海道）、平成 13 年 8 月 10 日
24. 石塚義之、西山順博、石塚 泉、井上徹也、辻川知之、新谷 寛、安藤 朗、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※肝硬変患者における Late evening snack の有用性と問題点※第 11 回 近畿輸液・栄養研究会（大阪）、平成 13 年 9 月 1 日
25. 妹尾紅未子、浅野信行、石垣宏仁、安藤 朗、新谷 寛、五月女隆男、井上徹也、石塚義之、辻川知之、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※小腸腫瘍による成人腸重積の 2 例※第 75 回 日本消化器病学会近畿支部例会（大阪）、平成 13 年 9 月 8 日
26. 浅野信行、佐々木歩、井上徹也、新谷 寛、五月女隆男、石塚義之、辻川知之、安藤 朗、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄；米村佳子（滋賀医大・

- 輸) ※高度の貧血を伴い網状皮斑を呈した寒冷凝集素症の1例 ※第165回 日本内科学会近畿地方会(大阪)、平成13年9月22日
27. 西山順博、來住優輝、石塚 泉、横野智信、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄; 山口貴司(山口医院) ※Hp除菌療法後に発生した胃粘膜下嚢腫症の1例 ※第67回 日本消化器内視鏡学会近畿地方会(大阪)、平成13年10月6日
28. 西山順博、來住優輝、石塚 泉、横野智信、五月女隆男、井上徹也、石塚義之、辻川知之、新谷 寛、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄 ※Hp除菌により形態の変化が見られた Gastric inflammatory fibroid polyp の1例 ※第67回 日本消化器内視鏡学会近畿地方会(大阪)、平成13年10月6日
29. 石塚義之、西山順博、石塚 泉、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、新谷 寛、安藤 朗、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄 ※肝硬変患者に対する Late evening snack(LES)の有用性と問題点 ※第38回 滋賀肝疾患研究会(草津)、平成13年10月13日
30. 石塚 泉、西山順博、來住優輝、浅野信行、横野智信、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、石塚義之、新谷 寛、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄 ※Short-segment Barrett's esophagus(SSBE)の免疫組織学的検討 ※第43回 日本消化器病学会大会(京都)、平成13年10月17日 ※(日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A453, 2001)
31. 西山順博、石塚 泉、來住優輝、浅野信行、横野智信、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、石塚義之、新谷 寛、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄 ※GERDにおける病理組織学的・分子生物学的検討、治療前後の改善度について ※第43回 日本消化器病学会大会(京都)、平成13年10月17日 ※(日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A450, 2001)
32. 嶋田光恵、安藤 朗、畑 和憲、田崎和仁、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄 ※「DDW 合同プレナリーセッション」 ヒト腓筋線維芽細胞からの NF- $\kappa$ B と MAPキナーゼ活性化を介したインターロイキン-6の産生誘導 ※第43回 日本消化器病学会大会(京都)、平成13年10月18日 ※(日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A442, 2001)
33. 來住優輝、石塚 泉、西山順博、浅野信行、横野智信、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、石塚義之、新谷 寛、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄 ※虚血性大腸炎における血管因子の検討 ※第43回 日本消化器病学会大会(京都)、平成13年10月18日 ※(日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A560, 2001)
34. 辻川知之、五月女隆男、安藤 朗; 金内 理(キリンビール); 佐々木雅也、藤山佳秀、馬場忠雄 ※緩解期クローン病患者におけるキトサン・アスコルビン酸投与の意義 ※第43回 日本消化器病学会大会(京都)、平成13年10月18日 ※(日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A558, 2001)

35. 福永哲也、辻川知之；四谷収一、四釜 洋（石原産業(株)中央研究所）；安藤 朗、佐々木雅也、佐藤 仁、伊藤明彦、藤山佳秀、馬場忠雄※TNBS 誘発小腸炎ラットにおける IS-741 の有用性※第 43 回 日本消化器病学会大会（京都）、平成 13 年 10 月 18 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A557, 2001)
36. 牧野 仁、安藤 朗、畑 和憲、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄；四谷収一、四釜 洋（石原産業(株)中央研究所）※新たな抗炎症薬 IS-741 のラット DSS 大腸炎に対する効果の検討※第 43 回 日本消化器病学会大会(京都)、平成 13 年 10 月 18 日※(日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A542, 2001)
37. 畑 和憲、安藤 朗、嶋田光恵、奥野貴史、藤山佳秀、馬場忠雄※インターロイキン(IL)-17 による大腸基底膜下筋線維芽細胞からの IL-6 の産生誘導※第 43 回 日本消化器病学会大会（京都）、平成 13 年 10 月 18 日※（日本消化器病学会雑誌 98(臨時増刊号):A540, 2001)
38. 奥野貴史、安藤 朗、畑 和憲、嶋田光恵、荒木克夫、馬場重樹、藤山佳秀、馬場忠雄※大腸基底膜下筋線維芽細胞の増殖と細胞外マトリックス産生についての検討※第 43 回 日本消化器病学会大会（京都）、※平成 13 年 10 月 18 日
39. 馬場重樹、安藤 朗、畑 和憲、奥野貴史、木村早苗、嶋田光恵、荒木克夫、藤山佳秀、馬場忠雄※インターロイキン-17 によるヒト大腸基底膜下筋線維芽細胞からのケモカイン産生誘導における MAP キナーゼの関与※第 43 回 日本消化器病学会大会（京都）、平成 13 年 10 月 18 日
40. 木村早苗、安藤 朗、畑 和憲、嶋田光恵、藤山佳秀、馬場忠雄※TNF- $\alpha$  刺激により膵筋線維芽様細胞に誘導される IL-6 および IL-8 産生に対するソマトスタチンの効果※第 43 回 日本消化器病学会大会（京都）、平成 13 年 10 月 19 日
41. 木藤克之（彦根市立病院・内）；程原佳子（滋賀医大・輸）；井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄※BMT のための IFN $\alpha$  中止後、数ヶ月を経て FISH 陽性細胞数の著減を認めた症例※第 21 回 京滋 IFN 造血器疾患研究会（京都）、平成 13 年 11 月 2 日
42. 竹中克彦、天方義人、井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄；松原英俊（滋 医大・総診）；程原佳子（同・輸）※Staphylococcal enterotoxin B を用いたマウス急性 GVHD 制御の試み※第 27 回 免疫カンファレンス（京都）、平成 13 年 12 月 1 日
43. 吉川浩平、井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄；米村佳子（滋医大・輸）※網状皮斑、寒冷凝集素症を契機とした AITL 症例※第 76 回 近畿血液学会地方会(和歌山)、平成 13 年 12 月 1 日
44. 石塚義之、安藤 朗、小泉祐介、五月女隆男、井上徹也、辻川知之、新谷 寛、佐々木雅也、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※一過性に RNP 抗体陽性を呈した Non-Freezing Cold Injury の 1 例※第 166 回 日本内科学会近畿地方会（京都）、平成 13 年 12 月 22 日

45. 馬場忠雄、安藤 朗、辻川知之、佐々木雅也、藤山佳秀※プロジェクト研究「消化器機能改善、環境改善を食品や嗜好の偏りの面から検討する」 Prebiotics  
投与による腸内細菌環境改善作用が潰瘍性大腸炎に及ぼす影響について※厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 平成13年度第2回総会（東京）、平成13年12月25日
46. 早藤清行、五月女隆男、吉川浩平、井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬場忠雄；  
程原佳子（滋医大・輸）※抗CD33抗体療法を施行したAML症例※第9回 京滋臨床血液研究会（京都）、平成14年1月25日
47. 奥村有史（琵琶湖養育院病院・検）；浅野信行、妹尾紅未子、西山順博、吉川浩平、  
來住優輝、石塚 泉、横野智信、新谷 寛、安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※成人小腸腫瘍の2症例※日本超音波医学会第23回関西地方会（大阪）、平成14年1月26日
48. 柿木里枝、新谷 寛、吉川浩平、來住優輝、浅野信行、西山順博、石塚 泉、横  
野智信、五月女隆男、井上徹也、石塚義之、辻川知之、安藤 朗、佐々木雅也、小山  
茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※急性膵炎を発症した膵癌の1症例※滋賀消化器研究会第  
48回学術講演会（大津）、平成14年2月2日
49. 富田真世、田中愛子、早藤清行、吉川浩平、井上徹也、安藤 朗、藤山佳秀、馬  
場忠雄※腹水中に認められた悪性リンパ腫の2症例の検討※第19回 滋賀血液疾患研  
究会（草津）、平成14年2月9日
50. 八木勇紀、浅野信行、新谷 寛、五月女隆男、井上徹也、石塚義之、辻川知之、  
安藤 朗、小山茂樹、藤山佳秀、馬場忠雄※肝膿瘍及び膿胸を合併した血友病Aの一  
例※第76回 日本消化器病学会近畿支部例会（大阪）、平成14年2月16日
51. 藤野早苗、安藤 朗、畑 和憲、嶋田光恵、牧野 仁、奥野貴史、馬場重樹、藤  
山佳秀、馬場忠雄※炎症性腸疾患（IBD）におけるインターロイキン(IL)-17に関する  
検討※第39回 日本消化器免疫学会総会（新潟）、平成14年3月7日
52. 馬場重樹、安藤 朗、畑 和憲、嶋田光恵、荒木克夫、藤野早苗、奥野貴史、藤  
山佳秀、馬場忠雄※インターロイキン(IL)-17によるヒト大腸基底膜下筋線維芽細胞か  
らのマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)-3の産生誘導について※第39回 日  
本消化器免疫学会総会（新潟）、平成14年3月7日
53. 畑 和憲、安藤 朗、嶋田光恵、奥野貴史、藤野早苗、馬場重樹、藤山佳秀、馬  
場忠雄※IL-17によるヒト大腸筋線維芽細胞からのIL-6産生について※第39回 日本  
消化器免疫学会総会（新潟）、平成14年3月8日
54. 安藤 朗、藤野早苗、辻川知之、佐々木雅也、藤山佳秀、馬場忠雄※クローン病  
におけるインターロイキン17の意義について※第1回 京滋クローン病研究会（京都）、  
平成14年3月22日※



## 研究成果

腸管上皮細胞直下には、 $\alpha$ -smooth muscle actin( $\alpha$ -SMA)陽性の一層の筋線維芽細胞が存在する。これらの細胞は、旺盛な細胞外基質産生能を有し、基底膜の turn over において重要な役割を担っている。さらに、これらの細胞の増殖はさまざまな増殖因子とくに血小板由来増殖因子(PDGF)や塩基性線維芽細胞増殖因子(basicFGF)によりその増殖が誘導される。炎症性腸疾患患者病変粘膜局所においてこれらの上皮細胞直下筋線維芽細胞の量的増加が報告されており、これらの細胞は炎症に伴う組織修復のみならず、急性および慢性炎症の発症、進展において重要な役割を担っているものと考えられる。ただ、これらの細胞の詳細な機能解析は未だなされていない。我々は、まず、正常腸管筋線維芽細胞の分離を試みた。十分な説明の上で提供を受けた正常ヒト大腸組織を EDTA および collagenase で処理することにより継代可能な純粋な腸管筋線維芽細胞の分離に成功した。

インターロイキン(IL)-17は、活性化 T 細胞に由来する比較的最近分離されたサイトカインである。ただ、その作用については未だ不明な点が多い。我々は、ヒト大腸筋線維芽細胞の免疫機能を解析するに当たり、この IL-17 を中心に実験を進めた。

まず、ヒト大腸筋線維芽細胞からのケモカインおよび IL-6 の誘導作用について検討を加えた。IL-17 は濃度および時間依存性に IL-8、MCP-1 および IL-6 の産生を誘導した。これらの効果は、mRNA の発現レベルにおいても確認された。ただ、IL-17 の効果は、IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  の効果に比べると弱かった。IL-17 は、IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  と同様に転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化を誘導したが、やはり、その効果は IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  に比べると弱かった。IL-17 に誘導される IL-8、MCP-1、IL-6 の産生は NF- $\kappa$ B の阻害剤 TPCK や PDTC により抑制されたことから、IL-17 によるこれらのケモカイン、IL-6 の誘導は NF- $\kappa$ B 依存性であることが明かとなった。さらに、さまざまな炎症や免疫反応において、MAP キナーゼとよばれるリン酸化酵素群が活性化することが知られている。MAP キナーゼは ERK1/2、p38、JNK とよばれる3種類が知られているが、我々は、IL-17 の ERK1/2 および p38 に対する効果を検討した。IL-17 刺激によりヒト大腸筋線維芽細胞に15分で、ERK1/2 およびp38のリン酸化が誘導された。さらに、IL-17により誘導される IL-8、MCP-1、IL-6 の誘導は、ERK およびp38の特異的阻害剤により著明に抑制された。これらのことより IL-17 の効果に MAP キナーゼの活性化が関与していることが明かとなった。さらに、IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$ の効果に対する IL-17 の影響を検討したところ、IL-17 は TNF- $\alpha$ により誘導される IL-6 産生を特に強く増強することが明らかになった。この効果はとくに IL-6mRNA の安定化に由来しており、さらに詳細な検討により、IL-6mRNA の安定化の誘導にはp38と ERK1/2 の活性化が関与していた。

一方、ケモカインのひとつ RANTES は T 細胞や好塩基球の遊走活性化に関与し

てるが、TNF- $\alpha$ は大腸筋線維芽細胞から強力に RANTES の産生を誘導する。興味あることに IL-17 は、この TNF- $\alpha$ 誘導性 RANTES の産生を抑制した。この作用は、転写レベルでの作用で、RANTES promoter 活性について検討したところ、IL-17 は TNF- $\alpha$ により誘導される RANTES promoter 活性を抑制していた。RANTES の promoter 領域には NF- $\kappa$ B に加え IRF-1 の結合部位が存在しており RANTES の誘導にはこの両者の活性化が必要とされている。IL-17 は NF- $\kappa$ B の活性化には影響しなかったが、IRF-1 の結合を強力に抑制した。IL-17 の TNF- $\alpha$ 誘導性 RANTES に対する抑制効果は、この IRF-1 の活性化の抑制によると考えられた。

これらのように、IL-17 は NF- $\kappa$ B の活性化を誘導し炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導する一方で、RANTES に対する効果のように抑制効果も発揮する。すなわち、その作用がすべて炎症性サイトカインと呼べない一面をもつ。そこで、炎症性腸疾患の病態への IL-17 の関与について検討を加えた。潰瘍性大腸炎やクローン病の活動期病変粘膜では IL-17 陽性細胞の数的増加が確認された。これらの産生細胞は CD3 陽性の T 細胞や CD68 陽性の単球・マクロファージで、この現象は、細菌性腸炎や虚血性大腸炎では認められなかった。即ち、炎症性腸疾患に代表される慢性炎症の病態形成に IL-17 が関与している可能性が示唆される。

この2年間の研究を通じて、ヒト大腸筋線維芽細胞を用いた検討から IL-17 の炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカインの両側面が明らかになった。IL-17 産生細胞が炎症性腸疾患の病変粘膜において増加を示しており、今後、さらなる臨床例の解析も必要と考えられた。今後、IL-17KO マウスや抗 IL-17 抗体の実験大腸炎モデルに対する効果を検討して、IL-17 の炎症性腸疾患の病態における意義を明らかにするとともに、治療への応用を視野にいれた展開が期待される。