

氏 名 西 村 貴 士

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 第 5 8 9 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 2 1 年 3 月 2 5 日

学 位 論 文 題 目 FR167653,a p38 mitogen-activated protein kinase
inhibitor,aggravates experimental colitis in mice

(p38 MAP キナーゼ阻害薬である FR167653 はマウス実験腸炎を悪化させる)

審 査 委 員 主 査 教 授 大 久 保 岩 男

副 査 教 授 清 水 猛 史

副 査 教 授 山 田 尚 登

論文内容要旨

※整理番号	594	氏名 (ふりがな)	にしむら つかさ 西村 つかさ
学位論文題目	FR167653, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, aggravates experimental colitis in mice (p38 MAP キナーゼ阻害薬である FR167653 はマウス実験腸炎を悪化させる)		
<p>【目的】 潰瘍性大腸炎(UC)やクローン病(CD)のような炎症性腸疾患(IBD)の病態については未だ不明な点が多い。食物や腸内細菌に対する粘膜免疫の過剰な反応が一因として考えられており、組織学的には粘膜への白血球の浸潤が特徴であり、T細胞、単球やマクロファージが病態形成に関与している。これまでの報告で p38 MAP キナーゼの活性化によって IL-1β、TNF-α のような炎症性サイトカインの産生が亢進するため、IBD においても p38 MAP キナーゼが病態に重要であると考えられてきた。今回、P38 MAP キナーゼの役割を明らかにするため、DSS (dextran sulfate sodium) 腸炎マウスモデルを用いて p38 MAP キナーゼ阻害薬 (FR167653) の効果を検討した。</p> <p>【方法】 (1) 6-8 週齢の Balb/c マウスに 3.5%DSS を 14 日間自由飲水させると同時に、control 群には PBS を、FR167653 投与群には FR167653 (30mg/kg) を腹腔内投与した。(2) 14 日目まで体重測定を行い、14 日目にすべてのマウスを屠殺し、便性状、便潜血を含めた臨床的評価、腸管の評価を行った。(3) 腸管のパラフィン包埋切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン染色にて組織学的に検討した。(4) 腸管の凍結切片にて CD4、F4/80 の免疫染色を行った。(5) 腸管粘膜内サイトカインの mRNA の発現について Reverse transcription PCR 法にて検討した。</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。

【結果】

(1)10日目、12日目、14日目における体重減少の程度は、control群と比較してFR167653投与群において有意に悪化していた。14日目における生存率もFR167653投与群の方がcontrol群と比較して有意に低下していた。(2)腸管長はcontrol群と比較してFR167653投与群で有意に短縮しており、体重減少の程度、便性状、便潜血を含めた臨床的評価であるdisease activity indexもFR167653投与群で有意に悪化していた。(3)腸管粘膜の浮腫、炎症細胞浸潤、粘膜の肥厚、潰瘍の有無を含めた組織学的評価であるhistological scoreについてもcontrol群と比較してFR167653投与群で有意に悪化していた。(4)免疫染色ではCD4陽性T細胞、F4/80陽性単球・マクロファージの数はFR167653投与群でやや増加していた。(5)腸管粘膜内のIL-1 β とTNF- α のmRNAに関してはcontrol群と比較してFR167653投与群で有意に発現の低下を認めた。

【考察】

今回我々は炎症性腸疾患モデルとしてDSS腸炎マウスモデルを使用した。p38 MAPキナーゼの特異的阻害薬であるFR167653はIL-1 β 、TNF- α の産生を抑制することからDSS腸炎は軽快すると思われた。しかし、IL-1 β 、TNF- α の産生が抑制されているにも関わらず、DSS腸炎は悪化した。これまでの報告でp38 MAPキナーゼ阻害薬であるSB203580をTNBS腸炎マウスモデルに使用したところ、体重減少の悪化、腸管重量の増加をきたした報告や、DSS腸炎マウスモデルで使用するとdisease activity indexとhistological scoreが軽快したという報告があり、見解が一定していない。上皮の再生に関してp38 MAPキナーゼは重要な役割を果たしているとされており、粘膜の再生が促進されない可能性が示唆される。

【結論】

p38 MAPキナーゼの特異的阻害薬であるFR167653の投与によって、IL-1 β 、TNF- α の産生は抑制されたが、DSS腸炎は悪化した。これはp38 MAPキナーゼが炎症性サイトカインの産生に重要な役割をはたしているだけでなく、腸炎に対して防御的作用を担っている可能性を示している。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	594	氏名	西村 貴士
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、炎症性腸疾患モデルである DSS 腸炎マウスモデルに対する p38 MAPK の阻害薬 FR167653 の効果を検討し、p38 MAPK の DSS 腸炎における役割について解析したものである。</p> <p>FR167653 投与群において、臨床的、組織学的に腸炎の悪化を認めた。また、腸管の免疫染色法によりヘルパーT 細胞、単球・マクロファージの腸管粘膜への浸潤も増加していることを示した。PCR 法にて腸管粘膜内サイトカインである IL-1β、TNF-α の mRNA の発現低下を示した。p38 MAPK の活性化は、炎症性サイトカインの産生を介した経路とは異なる機序により DSS 腸炎の病態改善に関与していた。</p> <p>本論文は炎症性腸疾患マウスモデルにおいて p38 MAPK 阻害薬の投与によって腸炎が悪化することを示した論文であり、炎症性腸疾患の病態解明、新たな治療法の開発に寄与するものと考えられる。よって、2009 年 2 月 4 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、博士 (医学) の学位を授与するに値すると評価された。</p>			
(平成 21 年 2 月 16 日)			