

(6)

氏名(生年月日)	池 田 郁 雄
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第267号
学位授与の日付	平成7年12月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	Inducible nitric oxide synthase の局在からみた潰瘍性大腸炎における nitric oxide の関与—免疫組織化学的検討—
論文審査委員	(主査) 教授 林 直諒 (副査) 教授 笠島 武, 浜野 恭一

主 論 文 の 要 旨

〔目的〕

活動期潰瘍性大腸炎(UC)では、一酸化窒素(NO)は主に inducible type の一酸化窒素合成酵素(以下、iNOS)を経由しNOが発生するといわれている。NOは、数秒で代謝されるため、生体中で検出するのは難しい。そのため、本研究ではUCの病態とその進展にNOがいかに関与するかを検討するため、抗ヒトiNOS抗体を作製し、UC患者の腸管組織を用いてiNOSの発現、分布について免疫組織学的に検討を行った。

〔対象および方法〕

抗ヒトiNOS抗体を作製し、潰瘍性大腸炎患者11例の腸管組織の活動期の部位と非活動期の部位におけるiNOSの発現、分布について免疫組織間接法による検討を行った。また、UC患者血清を用いてNOの代謝産物であるNO₂⁻、NO₃⁻の測定も行った。

〔結果〕

活動期UCの生検組織を用いたWestern blot analysisでは、分子量130kDにbandがみられ、作製した抗体のiNOSへの特異性が確認された。このiNOS抗体を用い検討を行った。

潰瘍性大腸炎患者の活動期の部位に、450±30/1,000個のiNOS陽性の好中球、マクロファージ、線維芽細胞が潰瘍底または潰瘍周囲に存在した。94%の血管内皮および血管平滑筋、消化管平滑筋にもiNOSの発現がみられた。非活動期ではマクロファージ等の炎症性

細胞に10±5/1,000個にiNOSの発現がみられ、60%の血管の内皮および血管平滑筋にiNOS陽性細胞がみられた。正常部位でiNOSの発現はほとんど認められなかった。また、UCの活動期の患者血清では、末梢血液中のNO₂⁻、NO₃⁻濃度は正常コントロールに比べ有意に高値であった(p<0.01)。

〔考察〕

UCのiNOS分布から、UCの活動性とiNOS発現との相関が示唆された。このことは、潰瘍周囲に集簇しているマクロファージや好中球にIL-1β、TNF-αやエンドトキシン等の産生が報告されていることから、これらの刺激により大量のiNOSが誘導されたと考えられた。その結果、大量に産生されたNOが腸管組織に傷害を起こす可能性が示唆された。

次に血管におけるiNOS分布とUCの血流が増加しているという報告より、血管内で発生したNOが、セカンドメッセンジャーのcGMPを介して血管平滑筋を弛緩させ血流を増やしている可能性が示唆された。これは酸素の供給増加につながり組織に保護的に働くと考えられた。

〔結論〕

以上より、潰瘍性大腸炎におけるNOの増加は、一方で炎症の活動性を高めて組織傷害的に作用していると考えられたが、他方では局所における血流を増加させ組織修復的に作用していると考えられた。

論文審査の要旨

近年、一酸化窒素の炎症における生物活性が注目されてきた。とくに潰瘍性大腸炎（以下 UC）においては inducible type の一酸化窒素合成酵素（以下 iNOS）を経由し大量の NO が発生するといわれている。NO は数秒で代謝され、測定困難のため、本研究では抗ヒト iNOS 抗体を作製し、測定系を確立し、組織内 iNOS の発現、分布を組織学的に検討し考察を加えた。

結果：潰瘍性大腸炎の活動性の部位に iNOS 陽性の好中球、マクロファージ、線維芽細胞が潰瘍底および潰瘍周囲に認められた。非活動性の部位ではごくわずかの iNOS 陽性細胞を認めるにすぎず、正常部位ではほとんど認められなかった。血管内皮および平滑筋の検討でも同様の成績が得られた。

結論：潰瘍性大腸炎の活動部位における NO の増加は組織障害性に働くとともに、局所において平滑筋を弛緩させ、血流を増加させ組織修復的に作用していると推定された。

以上、本論文は臨床病理学的に高く評価し得るものと判断する。

主論文公表誌

Inducible nitric oxide synthase の局在からみた潰瘍性大腸炎における nitric oxide の関与—免疫組織化学的検討—

東京女子医科大学雑誌 第65巻 第6号
433-411頁（平成7年6月25日発行）池田郁雄

副論文公表誌

- 1) Natural killer cells in the germinal center (胚中心におけるナチュラルキラー細胞について). Dendric Cells 4 : 113-116 (1994) 池田郁雄, 増田昭博, 安藤明子, 笠島 武
- 2) マロリーワイス症候群に対する内視鏡的止血法の検討. 消内視鏡の進歩 42 : 67-68 (1993) 池田郁雄, 光永 篤, 中村真一, 千葉素子, 春木京子, 春木宏介, 加藤 明, 横山 聡, 橋本 洋, 村田洋子, 鈴木 茂, 小幡 裕
- 3) デジタルイメージファイリングシステム UF-1000の使用経験. 消内視鏡の進歩 43 :

80-82 (1993) 池田郁雄, 光永 篤, 根本行仁, 中村真一, 千葉素子, 春木京子, 横山 聡, 橋本 洋, 鈴木 茂, 林 直諒

- 4) 内視鏡による m・sm 胃癌の鑑別. 胃と腸 27(10) : 1151-1166 (1992) 光永 篤, 村田洋子, 長廻 紘, 鈴木 茂, 池田郁雄, 中村真一, 春木京子, 千葉素子, 横山 聡, 橋本 洋, 小幡 裕, 鈴木博孝
- 5) Histoacryl で止血し得た十二指腸出血の 1 例. Gastroenterol Endosc 37(2) : 317-323 (1995) 中村真一, 光永 篤, 根本行仁, 池田郁雄, 村田洋子, 長廻 紘, 鈴木 茂, 林 直諒
- 6) 粘膜下腫瘍の形態を示した胃癌の内視鏡診断—典型症例の検討を中心に—. 胃と腸 30(6) : 769-776(1995)光永 篤, 二見佐智子, 鈴木麻子, 元 鍾聲, 内田耕司, 根本行仁, 池田郁雄, 中村真一, 村田洋子, 長廻 紘, 鈴木 茂, 鈴木博孝