

linked immunosorbent assay を用いた。

〔結果〕

ACR の診断基準を満たす中枢神経ループス患者の髄液中の平均 MCP-1 値は 1,959pg/ml であり、診断基準を満たさない SLE 患者の髄液 MCP-1 平均値は 712pg/ml であった。中枢神経ループス症例では有意に MCP-1 値が上昇していた ($p < 0.001$)。また、髄液中 MCP-1 値の経過を追跡できた症例では、中枢神経ループスの治療効果に伴って髄液中の MCP-1 値は低下した。

〔考察〕

発症後の診断および治療の時期により中枢神経ループスの予後が大きく左右されるため、中枢神経ループスの診断法の確立が望まれる。本研究により髄液中 MCP-1 値の変動は、中枢神経における炎症・病勢の活動性を反映することが明らかになった。このことから、MCP-1 測定は中枢神経ループスの診断および治療効果の判定に有用であることが示唆された。

〔結論〕

髄液中の MCP-1 値の測定が中枢神経ループスの診断および治療効果判定に重要であることが示された。

論 文 審 査 の 要 旨

主論文「中枢神経ループス髄液中における monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 測定の意義. Annal Rheum Dis 65: 253-256, 2006」において、飯國紀子氏は全身性エリテマトーデス（ループスと略）、特に中枢神経ループス患者 96 人におけるケモカイン、monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) の変動について解析した。中枢神経ループス患者の髄液中の MCP-1 平均値は 1,959pg/ml、非中枢神経ループス患者では 712pg/ml であり、前者では有意に MCP-1 値が上昇していた。また、中枢神経ループスの治療効果に伴って髄液中の MCP-1 値は低下していた。本研究により、髄液中 MCP-1 値の変動は中枢神経における炎症・病勢の活動性を反映することが明らかになった。

本研究は学位授与に値することを認める。

19

氏名(生年月日)	オオ 大	クニ 谷	タイ 泰	スケ 介
本 籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2392 号			
学位授与の日付	平成 18 年 7 月 21 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Levels of NAD ⁺ -dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase are reduced in inflammatory bowel disease: evidence for involvement of TNF- α (炎症性腸疾患では I5-PGDH の発現は減少している: TNF- α との関連から)			
主論文公表誌	American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology 第 290 巻 第 2 号 G361-G368 頁 2006 年			
論文審査委員	(主査) 教授 立元 敬子 (副査) 教授 亀岡 信悟, 江崎 太一			

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) では、tumor necrosis factor (TNF)- α など炎症性サイトカイ

ンの過剰産生により粘膜内の prostaglandin (PG) E₂ は増加し, その消長は炎症の程度と関連する. 一方, PGE₂ を異化する酵素として 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) が知られている.

本研究は, IBD における 15-PGDH の発現量減少が PGE₂ の異化作用を減弱させ, 結果として PGE₂ が過剰発現するメカニズムについて, TNF- α との関連から検討した.

〔方法〕

健常人と IBD (クローン氏病・潰瘍性大腸炎) 患者の大腸粘膜を採取し, 15-PGDH 蛋白および mRNA の発現量, 発現部位を比較した. 実験的にヒト大腸上皮由来細胞を TNF- α で刺激し, その PGE₂ 産生能とそれを増強する酵素の cyclooxygenase (COX)-2 および microsomal prostaglandin E synthase (mPGES)-1 への影響, 15-PGDH mRNA と蛋白の発現量, 遺伝子の転写, 酵素活性への影響などを検索した. さらに TNF- α による PGE₂ 産生に対する 15-PGDH の作用も併せて検索した.

〔結果〕

15-PGDH 蛋白と mRNA の発現量は, 健常人に比し IBD 患者の粘膜, とくに炎症部で著明に減少していた. In situ hybridization で, 15-PGDH mRNA の発現は健常人では大腸上皮にみられたが, IBD 患者の大腸上皮では欠落していた. また TNF- α の刺激により, 大腸上皮由来細胞における PGE₂ 産生量, COX-2 および mPGES-1 蛋白の発現はいずれも増加した. さらに, TNF- α は 15-PGDH 遺伝子の転写を抑制し, その結果 15-PGDH mRNA や蛋白の発現量は減少し, 酵素活性も抑制された. 対照的に, 15-PGDH は TNF- α による PGE₂ の産生を抑制した.

〔考察〕

IBD では TNF- α の恒常的刺激により PGE₂ の過剰発現がみられる. その過剰発現が遷延化すれば有糸分裂を刺激しアポトーシスを抑制して大腸癌の誘発に繋がるとされ, 事実, 長期の IBD 患者は大腸癌の危険性が高い (colitic cancer). 本研究により, IBD で PGE₂ が過剰発現する理由の一つとして 15-PGDH の減少が明らかとなり, その減少は TNF- α の影響によることが判った. 今後は 15-PGDH やその増強因子が IBD に対する治療薬となりうるか, さらにはその癌化を抑制しうるか, などの検討が必要であろう.

〔結語〕

IBD では 15-PGDH の発現が減少している. 15-PGDH やその増強因子は, IBD に対する新たな分子標的治療薬として期待される.

論 文 審 査 の 要 旨

潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患 (IBD) の病態は不明で, 治療法の開発が急務である.

本研究では IBD の大腸粘膜で prostaglandin (PG) E₂ や COX-2, 15-PGDH などを分子生物学的に定量し, 組織学的発現も検討し, さらにヒト大腸由来細胞株を用い TNF- α 刺激下での検討も行った. その結果, IBD では健常人に比べ大腸粘膜の 15-PGDH 蛋白と mRNA の発現量が減少し, とくに炎症部で著明であった. TNF- α 刺激で大腸細胞株の PGE₂ 産生量, COX-2 蛋白発現が増強し, 15-PGDH 遺伝子転写は抑制され 15-PGDH mRNA と蛋白発現量は減少した. 以上より, IBD では恒常的な TNF- α 刺激により PGE₂ が過剰産生され, その機序に TNF- α による 15-PGDH 発現抑制があることを明らかにした. PGE₂ 過剰発現は大腸上皮細胞のアポトーシスを抑制し発癌に繋がることから, 15-PGDH 増強因子が新たな治療薬となる可能性が示唆された.

IBD で 15-PGDH 発現の減少が証明され, 画期的な治療法の確立が期待され学術的に価値ある論文である.