

Feeding Administration of Daikenchuto Suppresses Colitis Induced by Naive CD4+ T Cell Transfer into SCID Mice

岩佐, 勉

<https://doi.org/10.15017/1441107>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 岩佐 勉

論文題名： Feeding Administration of Daikenchuto Suppresses Colitis

Induced by Naive CD4⁺ T Cell Transfer into SCID Mice

(大建中湯は SCID マウスへのナイーブ CD4⁺ T 細胞移入大腸炎を抑制する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

大建中湯 (DKT) は日本の伝統的な漢方薬であり、胃腸運動機能の改善や術後の癒着、開腹後の麻痺性イレウスの改善などに使用されている。DKT の作用として、バクテリアルトランスロケーションの抑制や腸管上皮のアポトーシスの軽減、また内因性アドレノメデュリンによる抗炎症作用などが最近報告されている。炎症性腸疾患 (IBD) は免疫学的、遺伝学的、環境因子などによる多因子疾患と言われている。IBD は原因不明の持続性、再発性の腸管炎症を起こす難病であるが、既存の治療に抵抗性の患者が多数存在することから、新たな治療法の開発が望まれる疾患である。そこで我々は、マウスの実験腸炎を通して DKT が腸管炎症を抑制し、IBD の新しい治療薬の一つとならないか検討した。

大腸炎は BALB/c マウス由来のナイーブ CD4⁺ T 細胞を C.B-17 SCID マウスに腹腔内投与することにより発症させた。コントロール群としてリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を腹腔内投与する群を作成した。さらにそれぞれの群を、DKT を含まないコントロール飼料もしくは 2.7%DKT を含有した飼料を与える群に分けた。大腸炎の評価のため、マウスの体重の変化、便性状の変化、大腸の長さ/長さ比、組織学的変化に関して検討を行った。また Th1 関連サイトカインである IFN- γ 、Th17 関連サイトカインである IL-17 を含む炎症性サイトカインの mRNA 発現を real time RT-PCR により分析した。粘膜固有層単核球 (LPMC) を分離し、IL-17⁺および IFN- γ ⁺ CD4⁺ T 細胞の比率をフローサイトメトリーにより分析し、それぞれの細胞数を評価した。

ナイーブ CD4⁺ T 細胞を投与し DKT 混餌飼料を与えた群では、コントロール飼料を与えた群と比較して、体重減少は有意に軽微であり、便性状スコアは有意に低く、大腸の長さ/長さ比も有意に抑制されていた。また組織学的炎症スコアも有意に抑制されており、DKT はナイーブ CD4⁺ T 細胞腹腔内投与による大腸炎を抑制していると考えられた。炎症性サイトカイン mRNA の発現分析においてナイーブ CD4⁺ T 細胞を投与し DKT 混餌飼料を与えた群では、Th17 関連サイトカインである IL-17A、IL-17F ともにコントロール飼料を与えた群と比較して有意に抑制されていた。Th1 関連サイトカインである IFN- γ および TNF- α は有意差までは認めなかったが抑制傾向にあった。LPMC のフローサイトメトリーによる細胞数の評価に関しては、ナイーブ CD4⁺ T 細胞を投与し DKT 混餌飼料を与えた群では、コントロール飼料を与えた群と比較して Th17 細胞と考えられる IL-17⁺ CD4⁺ T 細胞および Th1 細胞と考えられる IFN- γ ⁺ CD4⁺ T 細胞の全細胞数は抑制されていた。Th1 および Th17 反応は IBD の病因と関連しており、すなわち Th1 および Th17 反応の両方を抑制する DKT は IBD

の治療薬として期待できると考えた。

我々は DKT の経口投与が、SCID マウスへのナイーブ CD4⁺ T 細胞移入による大腸炎を抑制することを証明した。DKT がヒト IBD の治療に臨床的に有益であることが示唆され、さらなる研究が望まれる。