

氏名	宮本勝一
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2182号
学位授与の日付	平成12年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科脳統御医科学系専攻
学位論文題目	The action mechanism of cyclooxygenase-2 inhibitor for treatment of experimental allergic neuritis (実験的アレルギー性神経炎モデルの治療における COX-2 阻害剤の作用機序)

論文調査委員 (主査) 教授 湊 長博 教授 武藤 誠 教授 柴崎 浩

論文内容の要旨

【目的】ギランバレー症候群 (GBS) や慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (CIDP) 等の免疫性神経炎のモデルとされる実験的アレルギー性神経炎 (EAN) は P2, P2 蛋白などで感作される神経炎であり, 発症には主に T 細胞が関与すると考えられている。最近我々は EAN においてシクロオキシゲナーゼ (COX) -2 阻害剤が予防と治療に有効である事を示した。炎症性エイコサノイドは血管透過性や局所炎症反応に関与しており, アラキドン酸から COX あるいはリポキシゲナーゼ (LO) を介する2つの経路から生成される。COX は2つのアイソフォームが知られており COX-1 がほとんどの細胞に常在するのに対し, COX-2 は種々のサイトカイン, 成長因子等の刺激によって炎症性細胞に一過性に発現する。今回我々は EAN において COX-2 阻害剤がどのような作用機序で治療効果を示すかを検討した。

【対象と方法】体重約 250 g の雄Lewis系ラットを用いた。感作抗原は P2 合成ペプチド (50 µg) を使用し EAN を作成した。感作当日から COX-2 阻害剤を投与した群 (4, 10 mg/kg), 感作当日から LO-5 阻害剤を投与した群 (4, 10 mg/kg), 感作後神経炎発症時から COX-2 阻害剤を投与した群 (4 mg/kg), 無治療群に分けて, 臨床症状, 病理学的所見, 血漿プロスタグランジン (PG) E2 濃度等を比較検討した。また, 免疫染色法にて抗 COX-2 抗体染色を施行し, ウェスタンブロット法にてラット坐骨神経の COX-2 蛋白発現を検討した。COX-2 阻害剤は nimesulide (NIM), 5-LO 阻害剤は nordihydroguaiaretic acid (NDGA) を使用した。臨床症状は 9 段階のスケールで毎日評価した。病理学的所見は神経炎症状のピークである感作後 21 日目のラット坐骨神経を用い顕微鏡にて観察した。

【結果】COX-2 阻害剤投与群は無治療群に比べ, 発症した神経症状・体重減少・病理学的変化・細胞浸潤の程度はともに軽度であり, 血漿 PGE2 濃度も低値であったが, 5-LO 阻害剤投与群は無治療群と比較して変化がなく, PGE2 濃度はむしろ高値であった。COX-2 阻害剤, 5-LO 阻害剤ともに投与量による明らかな効果の差は認めなかった。EAN 感作後神経炎発症時から COX-2 阻害剤を投与した群も無治療群に比べ, 神経症状の回復は良好であった。EAN の坐骨神経において COX-2 蛋白の発現を認めたが, 非 EAN ラットでは認めなかった。免疫染色ではマクロファージが抗 COX-2 抗体で染色された。

【考察】以上の結果より EAN の炎症過程において COX-2 経路は重要な因子であると推測された。作用機序として炎症細胞の浸潤阻害や脱髄過程の阻害を考えた。最初の自己感作 T 細胞の浸潤後, 多くの T 細胞やマクロファージが神経内鞘に集簇し, PGE2 のような化学伝達物質が血液神経関門の破綻を生ずると考えられる。細胞浸潤抑制や血漿 PGE2 の低下が見られた事から, COX-2 阻害剤は血液神経関門の破綻を防ぐ作用を有すると考えられる。EAN では一次的脱髄と軸索変性がともにみられる。マクロファージが COX-2 で染色されたことより, COX-2 阻害剤はマクロファージによる脱髄損傷を妨げているのかもしれない。軸索変性後の髄鞘を貪食するマクロファージにて COX-2 もまた増加していた。これは従来の NSAIDs と異なり, 選択的 COX-2 阻害剤が発症後の投与でも効果がある理由なのかもしれない。

【結論】EANにおいてCOX-2阻害剤は有効であった。他のNSAIDsに比べて副作用が少ないため長期投与が可能であり、単独または他の治療法と組み合わせて今後ヒトのGBSやCIDPなどの治療薬や予防薬として大いに期待される。

論文審査の結果の要旨

免疫性神経炎モデルである実験的アレルギー性神経炎(EAN)を用い、シクロオキシゲナーゼ(COX)2阻害剤の有効性と作用機序を検討した。ラットにP2合成ペプチドを用いEANを作成し、COX2阻害剤またはリポキシゲナーゼ阻害剤を感作日から投与した群、神経炎発症時から投与した群、無治療群に分け、臨床症状、病理学的所見を比較検討した。COX2阻害剤群は発症後の投与も含め無治療群に比べて血漿プロスタグランジンE2濃度を抑制し、神経症状、病理学的変化を軽減したが、リポキシゲナーゼ阻害剤群は無効であった。坐骨神経にてCOX2蛋白の発現をマクロファージに認めたが、非EANラットでは認めなかった。作用機序としてはCOX2阻害剤が炎症巣においてプロスタグランジンE2を主とする化学伝達物質を抑制し、血液神経関門の破綻と細胞浸潤を妨げていると考えられた。また脱髄に関与するマクロファージにCOX2が発現しており、発症後の投与でも有効である事実との関連が考えられた。本剤は副作用が少ないため、今後ヒトへの応用が大いに期待される。

以上の研究は、ヒトのギランバレー症候群と慢性炎症性脱髄性ニューロパチーの病態解明に貢献し、新しい治療法の選択に寄与するところが大きい。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年1月12日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。