

氏 名	まつ 松 浦 みのる 稔
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2886 号
学位授与の日付	平成 17 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 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Therapeutic effects of rectal administration of basic fibroblast growth factor on experimental murine colitis (マウス実験大腸炎モデルに対する basic fibroblast growth factor 経直腸投与の治療効果に関する検討)
論文調査委員	(主 査) 教 授 淀 井 淳 司 教 授 三 森 経 世 教 授 乾 賢 一

論 文 内 容 の 要 旨

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) の原因は依然不明であるが、腸管局所での過剰な免疫応答が IBD の病態形成の中心であることが明らかになりつつある。それ故、現在 IBD に対する内科的治療として抗炎症作用を有する薬剤が中心に用いられている。しかし、このような薬剤の使用にも関わらず治療に難渋する症例の存在や副作用の問題から、免疫抑制以外の機序による新たな治療法の開発が求められている。一方、腸管のバリアー機能の破綻が腸管局所での過剰な免疫応答の誘導に深く関与することが明らかにされ、IBD の病態における腸管のバリアー機能の重要性が認識されつつある。従って、腸管のバリアー機能の回復および保持を目的とした増殖因子による治療が注目され、近年、潰瘍性大腸炎患者に対して KGF-2 や EGF を用いた臨床試験が行われている。Basic fibroblast growth factor (bFGF) は血管新生作用に加え、種々の上皮細胞に対して細胞増殖や細胞遊走を促進することが報告されている。更に、実験動物モデルによる検討から、眼、皮膚、神経など様々な臓器において創傷治癒を促進することが明らかとなり、既に褥瘡に対する治療薬剤として臨床応用されているが、IBD 患者に対しては未だ投与されていない。そこで、実験大腸炎モデルにおける bFGF 経直腸投与の有効性および作用機序について検討した。

C57BL/6 マウスに 3% デキストラン硫酸 (DSS) を 5 日間自由飲水させ腸炎を作成した。DSS 投与開始後 3 日目から、Human recombinant bFGF (HrbFGF; 0, 0.2, 1.0, 5.0 mg/kg/day) を連日 5 日間 (day3-day7) 経直腸投与し、DSS 投与開始後 11 日目 (day11) に屠殺した。経時的体重変化および組織学的所見による検討では、bFGF 治療により DSS 腸炎は濃度依存性に改善した。また bFGF 治療群では大腸組織における TNF- α の mRNA 発現は有意に低下し、一方、腸管のバリアー機能の指標となる Mucin 2 (MUC2), Intestinal trefoil factor (ITF) の mRNA 発現は有意に増加した。しかし、腸間膜リンパ節における CD4⁺T 細胞数および活性化 CD4⁺T 細胞数は、治療群と無治療群の間で有意差を認めなかった。次に、トリニトロベンゼン硫酸 (TNBS) 誘発腸炎モデルに対して、HrbFGF (5.0 mg/kg/day) を連日 5 日間経直腸投与し、生存率および組織学的所見から治療効果を検討した。その結果、bFGF 治療群で大腸粘膜上皮の再生促進を認め、かつ生存率の改善を認めた (91.7 vs 56.3%, $p < 0.05$)。更に、bFGF による腸炎改善効果の作用機序を検討するため、C57BL/6 マウスに HrbFGF (5.0 mg/kg/day) を経直腸的に単回投与し、大腸粘膜上皮に対する細胞増殖効果および大腸組織における COX-2, TGF- β , MUC2, ITF, VEGF の mRNA 発現を比較検討した。その結果、bFGF 投与により大腸粘膜上皮における Ki-67 陽性細胞数は有意に増加し、また COX-2, TGF- β , MUC-2, ITF, VEGF の mRNA 発現も有意に増加した。

以上より、bFGF は主として腸管上皮細胞や間質細胞に作用し、傷害粘膜の再生および腸管のバリアー機能を強化するが、免疫担当細胞への直接的な影響は少ないと考えられた。従って、bFGF の経直腸投与は傷害された腸管粘膜の組織再生の点で炎症性腸疾患に対する新たな治療法と成りうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

炎症性腸疾患に対する新たな治療法として増殖因子を用いた治療が注目されている。Basic fibroblast growth factor (bFGF) は、褥瘡に対する治療薬剤として既に臨床応用されているが、炎症性腸疾患患者に対する有効性は未だ検討されていない。そこで申請者は、実験大腸炎モデルを用いて bFGF 経直腸投与の治療効果およびその作用機序について検討した。DSS 腸炎モデルを用いた検討では、bFGF 経直腸投与は臨床的にも組織学的にも有意に腸炎を改善した。また、TNBS 腸炎モデルを用いた検討でも bFGF 治療群で大腸粘膜上皮の再生促進を認め、かつ生存率の有意な改善を認めた。更に、正常マウスに対する bFGF 経直腸投与の結果、大腸上皮における Ki-67 陽性細胞数は有意に増加し、また大腸組織における種々の粘膜修復関連因子 (COX-2, TGF- β , MUC2, ITF, VEGF) の mRNA 発現も有意に増加した。以上の結果から、bFGE の経直腸投与は傷害粘膜の再生および腸管のバリアー機能の強化を促進し、傷害された腸管粘膜の組織再生を積極的に促す点で炎症性腸疾患に対する新たな治療法と成りうることが示唆された。

以上の研究は、実験大腸炎モデルに対する bFGF 経直腸投与の有効性およびその作用機序の解明に貢献し、炎症性腸疾患に対する新たな治療法の開発に寄与するところが多い。

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17年3月7日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。