

氏 名	みやもと のりこ
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1792 号
学位授与の日付	平 成 14 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E-selection and IL-6 in endotoxin-induced uveitis. (エストロゲンはエンドトキシンぶどう膜炎においてE-セレクチンと IL-6 の発現を減少させることにより細胞浸潤に対して抑制効果を有する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 森 経 世 教 授 光 山 正 雄 教 授 本 田 孔 士

論 文 内 容 の 要 旨

ベーチェット病, 強直性脊椎炎などに伴う前眼部ブドウ膜炎は成人男性に多いと言われている。これらのぶどう膜炎に関する機序は明らかではないが, 急性型の前眼部ブドウ膜炎に性差が見られることから性ホルモンが炎症反応に関与するのではないかと考えられる。近年エストロゲンレセプターが血管内皮に存在し, 様々な生理学的, 病理学的状態でのエストロゲンの役割が報告されている。エンドトキシンプドウ膜炎 (EIU) は LPS 投与によって惹起される急性の前眼部炎症の動物モデルであり, LPS により活性化された血管内皮やマクロファージなどが発症過程において重要な役割を担っている可能性が示唆されている。このモデル過程でおこるサイトカインの活性化は前眼部ブドウ膜炎の急性期に類似していると考えられる。そこで今回我々は EIU モデルを用いて細胞浸潤における性差及びエストロゲンの前眼部炎症と E セレクチン, サイトカイン等の遺伝子発現に対する影響を調べた。200 μg / 匹の LPS を雄, 雌, 卵巣摘出を行った雌のレイスラット (200 g) に投与して EIU を惹起し, 24時間後の炎症の程度 (前房の細胞浸潤数と蛋白濃度), 17β -estradiol (E_2 , 10 μg , 腹腔内投与) の影響及びエストロゲンのアンタゴニストであるタモキシフェンの拮抗作用を調べた。虹彩毛様体における E-セレクチンの発現を調べるために更に半定量的 RT-PCR と免疫染色を行った。EIU における浸潤細胞数が雄では $204 \pm 120 \text{ cell} / \mu\text{l}$ だったが, 雌では $101 \pm 33 \text{ cell} / \mu\text{l}$ だった ($P < 0.05$)。卵巣摘出雌では $157 \pm 30 \text{ cell} / \mu\text{l}$ と, 有意に増加し ($P < 0.05$), 雄, 卵巣摘出雌に E_2 を投与するとそれぞれ $88 \pm 10 \text{ cell} / \mu\text{l}$ ($P < 0.0001$), $16 \pm 10 \text{ cell} / \mu\text{l}$ ($P < 0.005$) と有意に減少した。雄ラットにおいてこのエストロゲンの細胞浸潤に対する抑制効果はタモキシフェンにより拮抗された ($P < 0.005$)。虹彩毛様体の RT-PCR にて LPS 投与群での 6 時間後の E-セレクチン mRNA の発現は 23 倍で, E_2 投与により 12.6 倍に減少し ($P < 0.005$), その効果はタモキシフェンにより拮抗された。また IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF, iNOS の発現は LPS 投与群で有意に上昇していたが, E_2 を投与することにより IL-6 にのみ減少が認められた ($P < 0.05$)。この E_2 の IL-6 に対する効果はタモキシフェンで拮抗されなかった。免疫染色では E_2 により E-セレクチン染色の減少が見られた。以上のことより EIU の過程には性差があり, エストロゲンは前眼部ブドウ膜炎の細胞浸潤に強い抑制作用を有すると考えられた。またこのエストロゲンの作用はレセプターを介するものと antioxidant として働くものがあり, 中でも E-セレクチンと IL-6 が関与している可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ベーチェット病, 強直性脊椎炎などに伴う前眼部ブドウ膜炎は成人男性に多いと言われている。さらに近年, 血管内皮にエストロゲンレセプターが存在し, 生理的, 様々な病的状態でエストロゲンの作用発現に関与することが報告されている。エンドトキシンプドウ膜炎 (EIU) は Lipopolysaccharide (LPS) 投与によって惹起される急性の前眼部炎症の動物モデルであるが, 本研究ではこの EIU モデルを用いて, 細胞浸潤における性差及びエストロゲンの前眼部炎症と E-セレクチン, サイトカイン等の遺伝子発現に対する影響を調べた。EIU における浸潤細胞数は雄, 卵巣摘出雌, 雌の順で多く, 雄, 卵

巣摘出雌にエストロゲンを投与すると浸潤細胞数は有意に減少した。虹彩毛様体の KT-PCR にて、LPS 投与群では E-セレクトリン、IL-6 の発現が増加していたが、エストロゲン投与により有意に減少した。このエストロゲンの E-セレクトリンに対する効果はタモキシフェンにより拮抗されたが、IL-6 に対する効果は拮抗されなかった。これらの結果より、エストロゲンの細胞浸潤抑制作用はレセプターを介するものと antioxidant として働くものがあり、E-セレクトリンと IL-6 が関与している可能性が示唆された。

以上の研究は、前眼部ぶどう膜炎の性差には性ホルモンが関与し、炎症極期の細胞浸潤に対しエストロゲンが保護的に作用していることを示唆している。

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14年6月26日実施の論文内容とそれに関する試問を受け、合格と認められたものである。