

Title	Crohn病腸管におけるIL-6, TNF- α の発現に関する研究
Author(s)	朴, 済江
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41203
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	ぼく ^{かなざわ} 朴 (金澤) ^{すみ} 江 濟 ^え 江
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 0 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 10 年 4 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 名	Crohn 病腸管における IL-6, TNF- α の発現に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岸 本 忠 三 教 授 松 澤 佑 次 (副査) 教 授 吉 崎 和 幸 教 授 平 野 俊 夫

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

Crohn 病は消化管に慢性の炎症を引き起こす難治性の疾患であり、主として若年を冒し近年増加傾向にある。原因は不明であり、根本的な治療法は確立されていない。現在の治療の主体は栄養療法であるが、これにより患者は厳しい食事制限を受け、更に薬物療法、外科治療を受けても長期的に見ると極めて高い率で再発する。

これまでの研究により免疫機構の異常が病因・病態の主体をなすことが知られている。炎症性サイトカインに関しても多岐にわたり検討され、Crohn 病の病因・病態に深く関与していることが示されている。TNF- α は中和抗体が Crohn 病の治療に試され寛解導入に効果を示している。IL-6 は、種々の炎症性疾患の病態に中心的な役割を果たすサイトカインであり、Crohn 病においても末梢血、腸管粘膜での産生亢進が確認されており、臨床的にも活動期には CRP・血小板の上昇、発熱など IL-6 上昇に伴う所見がみられる。今回我々は、Crohn 病患者の腸管全層における TNF- α 、IL-6 mRNA の発現の分布を調べ、各々の Crohn 病の病態への関与を検討した。

【方法】

1) 対象

Crohn 病患者(寛解期 4 例、活動期 4 例)の手術時切除腸管を用いた。切除腸管の肉眼的病変部および非病変部よりサンプルを採取し、4%パラホルムアルデヒドで固定した後、凍結切片を作製した。正常対照として大腸癌患者の非癌部腸管 7 例を用いた。

2) 方法

各々のサイトカインの cDNA の一部を含むプラスミドを鋳型とし、³⁵S-UTP 存在下に T3・T7 RNA polymerase により RNA probe を作製、これらを用いて in situ hybridization を行った。対照には、各々の sense probe を用いた。結果は、プレパラートの全視野を観察しシグナルの発現の程度を (-) から (4+) までスコア化し、粘膜、粘膜下、筋層、漿膜の各々にスコアをつけた。

【成績】

正常腸管において、TNF- α の2例を除いてIL-6, TNF- α いずれも特に強い発現は見られなかった。

Crohn病においてTNF- α mRNAは全例で発現していた。発現は腸管全層に分布し、非病変部に弱く病変部に強く、特に活動期病変部に強く発現していた。炎症が特に強かった症例では非病変部でも見られたが、発現程度は病変部により強くなっていた。

IL-6 mRNAは全例に発現が見られ、粘膜の炎症細胞と、漿膜の血管内皮および血管周囲の炎症細胞に分布していた。発現の強さは病変部に強く、また粘膜側より漿膜側に強い傾向があった。漿膜での発現は、寛解期・活動期、非病変部・病変部を問わず常に見られた。

【総括】

1. TNF- α mRNAの発現が炎症の強さに比例し、活動期病変部で特に強く見られたことより、TNF- α はCrohn病の炎症の惹起に深く関与していると考えられた。

2. IL-6 mRNAの発現が病変部に強い傾向があるものの、寛解期非病変部も含め常に漿膜の血管周囲に見られたことより、IL-6はCrohn病の病変の形成過程および再発に深く関与している可能性があり、新しい治療法を示唆すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

この研究はCrohn病患者の腸管全層におけるIL-6, TNF- α の発現分布を解析し、各々のサイトカインの病態への関与を検討したものである。すなわち手術を施行されたCrohn病患者の切除腸管から、病変部と肉眼的に病変のない部分を非病変部としてサンプルを採取し、³⁵S-UTPで標識したantisense RNA probeを用いたin situ hybridizationを行った。

まずTNF- α mRNAが炎症の程度に比例して粘膜の炎症細胞に発現している事を示した。次にIL-6 mRNAが疾患の活動性を問わず、病変部と非病変部に共通して漿膜の血管内皮細胞と血管周囲の炎症細胞に発現している事を示した。これらの所見は正常腸管では見られずCrohn病に特徴的であると考えられた。

この結果よりTNF- α は粘膜での炎症に関与し、IL-6は腸管への炎症細胞の遊走亢進や、微小循環障害を引き起こすことによってCrohn病の病態に関与している可能性が示された。

以上のことよりこの研究は学位に値すると思われる。