

Title	Beneficial Effects of n-9 Eicosatrienoic Acid on Experimental Bowel Lesions
Author(s)	吉田, 洋
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46004
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	吉田 洋 <small>よし た ひろし</small>
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18953 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 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	Beneficial Effects of <i>n</i> -9 Eicosatrienoic Acid on Experimental Bowel Lesions (炎症性腸疾患モデルに対するミード酸 (<i>n</i> -9 エイコサトリエン酸) の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 福澤 正洋 (副査) 教授 松田 暉 教授 宮崎 純一

論文内容の要旨

[目的]

多価不飽和脂肪酸からは種々の生理活性物質が生成されこれらが生体機能、病態において様々な役割を演じていることが知られている。*n*-6 系列のアラキドン酸からは lipoxigenase 経路で leukotrieneB4 が生成され、これは炎症性腸疾患の増悪に関与することが指摘されている。一方 *n*-3 系列のエイコサペンタエン酸からは活性の低い leukotrieneB5 が生成されるため、これを *n*-6 系と競合させ炎症を軽減することが試みられている。

n-9 系列であるミード酸 (5,8,11-eicosatrienoic acid) は、通常血中に微量しか含まれず、必須脂肪酸欠乏時に増加することが知られている脂肪酸である。これは leukotrieneB3 に変換され、*n*-6 系と競合し炎症を軽減する可能性が考えられているが、その詳細は不明である。そこでミード酸の炎症性腸疾患モデルに対する効果につき検討した。

[方法]

実験には 7 週齢雄性 SD ラットを用いた。飼料は対照群は標準ラット用試料 (AIN-76)、実験群は AIN-76 の脂肪 (コーン油) をミード酸 17.4% 含有トリグリセリドに置換したもの (SUNM-17) を用いた。炎症性腸疾患モデルとして当料で確立したインドメタシン皮下投与による小腸潰瘍モデルを用いた。

実験 1. 実験群 (*n*=7)、対照群 (*n*=8) にそれぞれ飼料を 7 日間自由摂取させた後、インドメタシン 10 mg/kg を皮下投与し 24 時間後に犠死せしめた。

実験 2. 実験群 (*n*=18)、対照群 (*n*=20) にインドメタシン 7.5 mg/kg 皮下投与を 24 時間間隔で 2 回行い、1 回目の皮下投与後より飼料を変更した。小腸病変を経時的に評価するため投与後 2、4 日目に両群 4 匹ずつを犠死せしめ、投与後 7 日目に残りを犠死せしめた。

実験 1、2 とも小腸病変は肉眼的炎症スコアを用いて評価した。両群の血清・小腸粘膜組織中の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて測定し、leukotrieneB4 (LTB4) を EIA (enzyme immunoassay) 法で測定した。有意差の検定は *t* 検定で行い *p*<0.05 を有意差ありとした。

[成績]

実験 1 血清、小腸粘膜中のミード酸の割合は対照群では $0.2 \pm 0.1\%$ 、 $0.1 \pm 0.0\%$ であったが、実験群では $14.6 \pm 1.3\%$ 、 $3.2 \pm 0.3\%$ と増加した。炎症スコアは実験群 0.3 ± 0.8 、対照群 2.6 ± 1.9 で実験群は対照群より有意に低かつ

た。LTB₄は血清で実験群 239±54 pg/ml、対照群 118±22 pg/ml、小腸粘膜で実験群 14.5±9.1 pg/mg、対照群 9.2±6.2 pg/mg であり、血清では有意に実験群の方が高かった。

実験 2 血清、小腸粘膜中のミード酸の割合は対照群では 0.2±0.1%、0.1±0.0%であったが、実験群では 16.6±1.5%、2.1±0.4%と増加した。炎症スコアは 7 日目には実験群 1.4±1.5、対象群 4.3±3.2 で実験群は対照群より有意に低かった。LTB₄は血清で実験群 1550±1030 pg/ml、対照群 1221±944 pg/ml、小腸粘膜で実験群 89.1±72.0 pg/mg、対照群 32.4±38.0 pg/mg であり、小腸粘膜で有意に実験群の方が高かった。

[総括]

炎症性腸疾患モデルにおいて、ミード酸は炎症作成前から投与しておいた場合、あるいは炎症作成後から投与した場合のいずれにおいても炎症スコアを低くする効果を示し、これらの病変に対し予防および治療効果のあることが考えられた。これらの効果は LTB₄の減少を伴わずに認められた。

論文審査の結果の要旨

クローン病などの炎症性腸疾患は難治性であり有効な治療法の開発が求められている。栄養療法はクローン病の治療において大きな役割を果たしている。

本研究では今まで検討されていなかった栄養素材としてミード酸 (n9 エイコサトリエン酸) に着目し、その効果について検討した。ラットにおいてクローン病モデルを作成し、その前後よりミード酸を投与した。その結果、ミード酸は前投与によっても、病変作成後の投与によっても病変を改善させた。

本研究はミード酸がクローン病モデルに対して予防的、治療的作用を持つことを示した。これはクローン病などの炎症性疾患の新たな治療法の開発につながるものであり学位授与に値するものと考えられる。