慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	潰瘍性大腸炎およびCrokm 病におけるNitric Oxide産生と大腸粘膜のNitric Oxide Synthase活性の増加
Sub Title	
Author	木村, 裕之
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

潰瘍性大腸炎およびCrohn病におけるNitric Oxide産生と大腸粘膜のNitric Oxide Synthase活性の増加

木　村　　裕　之

内容の要旨

腸粘膜におけるnitric oxideの産生増大は、炎症性腸疾患の増悪因子となっている可能性がある。本研究では、潰瘍性大腸炎患者およびCrohn病患者における血中のnitric oxideと大腸粘膜のNO合成酵素（nitric oxide synthase, NOS）活性を測定し、病変の活動性との関連性を検討した。さらに潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜において、炎症の程度と誘導型NOS（iNOS）発現およびペルオキシナイトライト（peroxynitrite）形成との関連につき組織学的に検討した。

活動期の潰瘍性大腸炎患者およびCrohn病患者の血清中NOx濃度は著明に上昇し、患者大腸粘膜のNOS活性と血清NOx濃度には正の相関が認められた。

活動期潰瘍性大腸炎患者においては、iNOS活性は病変部において著明に上昇がみられたが、非病変部の粘膜においてもわずかに上昇がみられた。このiNOS活性の増加は内視鏡的および組織学的な炎症のgradingと相関していた。iNOS免疫染色では粘膜固有層のみならず粘膜上皮にての強い発現を認めた一方、構成型NOS（cNOS）活性の増大は潰瘍性大腸炎患者においては認められなかった。また、peroxynitriteの形成は活動性のある炎症粘膜の粘膜固有層にて観察された。それに対して、Crohn病患者では病変部のみならず非病変部の肉眼的に正常な粘膜においてもiNOS活性の著明な増大を認めた。さらにcNOS活性に関しても病変部において上昇が認められた。

以上の結果より、炎症性腸疾患患者の血中のNOx濃度上昇は腸管の炎症を反映している可能性が考えられた。粘膜内で産生されるiNOS由来のnitric oxideおよびその代謝産物は炎症性腸疾患の大腸粘膜における炎症と組織障害に密接に関係している可能性を明らかにしえた。しかし一方潰瘍性大腸炎とCrohn病においては、腸管病変におけるnitric oxideストレスに両者で差異がみられる可能性があると考えられた。

論文審査の要旨

腸粘膜におけるnitric oxideの産生増大は、炎症性腸疾患の増悪因子となっている可能性がある。本研究では、潰瘍性大腸炎患者およびCrohn病患者における血中のnitric oxide（NOx）と大腸粘膜のNO合成酵素（nitric oxide synthase, NOS）活性を測定し、病変の活動性との関連性を検討した。さらに潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜において、炎症の程度と誘導型NOS（iNOS）発現およびペルオキシナイトライト（peroxynitrite）産生との関連につき組織学的に検討した。

その結果、活動期の潰瘍性大腸炎患者およびCrohn病患者の血清中NOx濃度は著明に上昇し、患者大腸炎粘膜のNOS活性と血清NOx濃度には正の相関が認められた。更に、活動期潰瘍性大腸患者においては、iNOS活性は病変部において著明に上昇がみられたが、非病変部の粘膜においてもわずかに上昇がみられた。このiNOS活性の増加は内視鏡的及び組織学的な炎症のgradingと相関していた。iNOS免疫染色では粘膜固有層のみならず粘膜上皮にて強い発現を認めた。一方、構成型NOS（cNOS）活性の増大は潰瘍性大腸炎患者においては認められなかった。また、peroxynitriteの産生は活動性のある炎症粘膜の粘膜固有層にて観察された。それに対して、Crohn病患者では病変部のみならず非病変部の肉眼的に正常な粘膜においてもiNOS活性の著明な増大を認めた。さらにcNOS活性に関しても病変部において上昇が認められた。

以上の結果より、炎症性腸疾患患者の血中のNOx濃度上昇は腸管の炎症を反映している可能性が考えられた。粘膜内で産生されるiNOS由来のnitric oxideおよびその代謝産物は炎症性腸疾患の大腸粘膜における炎症と組織障害に密接に関係している可能性を明らかにしえた。しかし一方潰瘍性大腸炎とCrohn病においては腸管病変におけるnitric oxideに両者で差異がみられる可能性があると考えられた。

審査に当たっては、まず免疫組織学的検討の特異性および方法論につき質問があり、特にnegative controlの置き方、あるいは組織学的所見の把握についてより良質の写真を提示すべきとの示唆があったが、再現性について説明がなされ、了解された。

また、血中と組織とのNOxの相関について、相関からはずれる症例での腸内細菌、腸内環境の関与について質疑があった。組織レベルの検索に当たって、生検場所の差異を平均化するために３ヵ所以上の生検組織をホモジェナイズして使用した為、測定部位の差異というよりも腸内細菌の関与が予想されるが、今後の考察・検討課題にすべきであると指摘された。

服用薬剤の影響について質問があり、臨床検体であるため服用薬剤によりデータが修飾されている可能性があるものの、炎症を抑制する薬剤を服用していても差をもってNO産生の増大が認められることが証明されたと回答があった。

また、CDとUCとの病態差異に関し、マクロファージの発現についての観察がなされているかとの質問があり、今回は検討していないと回答され、今後検討すべきこととの指摘があった。更に、今後、大腸のバクテリアの影響についてやサイトカインとCRPの検査値について研究を発展させる検討を続けるべきという助言がなされた。

以上のように、本研究は潰瘍性大腸炎およびCrohn病における大腸粘膜炎症にnitric oxideが関与し、両者にて差異がみられる可能性を指摘したという点で、今後検討されるべき課題を残しているものの、消化器病学上価値ある有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　解剖学　相磯　貞和
　　医化学　末松　　誠　　外科学　北島　政樹
　微生物学・免疫学　石川　博通
　学力確認担当者：北島　政樹、末松　誠
　　審査委員長：末松　誠
　　研究指導者：石井　裕正（内科学）

試問日：平成16年 5月29日