

Title	Inhibition of neutrophil elastase prevents the development of murine dextran sulfate sodium-induced colitis
Sub Title	好中球エラスターゼの阻害によるDextran sulfate sodium誘発腸炎の抑制
Author	諸星, 雄一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.3 (2007. 9) ,p.22-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070901-0022

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.

Inhibition of neutrophil elastase prevents the development of murine dextran sulfate sodium-induced colitis

(好中球エラスターゼの阻害によるDextran sulfate sodium誘発腸炎の抑制)

諸 星 雄 一

内容の要旨

潰瘍性大腸炎の原因はいまだ不明であるが、病理学的特徴のひとつとして、陰窩膿瘍に代表される大腸粘膜内の好中球浸潤がよく知られており、好中球が病態形成に深く関与していると考えられている。しかしながら、潰瘍性大腸炎の病態における好中球の役割については殆ど解明されていない。そこで我々は、活性化した好中球から分泌される蛋白分解酵素の中でも中心的な存在であり、組織傷害において重要な働きをする好中球エラスターゼに着目した。好中球エラスターゼ酵素活性を特異的に阻害することで、腸炎が抑制できるのではないかと考え、本研究を着想するに至った。

まず、中等症以上の活動性をもつ潰瘍性大腸炎患者の血漿および大腸内視鏡下に生検組織を採取し、好中球エラスターゼ酵素活性を直接法にて測定した。その結果、活動性潰瘍性大腸炎患者では大腸粘膜・血漿の双方で好中球エラスターゼ酵素活性が有意に上昇していた。

次に潰瘍性大腸炎モデルマウスとして汎用されるDextran sulfate sodium (DSS) 誘発腸炎における好中球エラスターゼ酵素活性の測定を行なった。その結果、DSS誘発腸炎においても大腸粘膜局所と血漿双方の好中球エラスターゼ酵素活性が上昇していた。以上の結果よりDSS誘発腸炎においても好中球エラスターゼは病態形成に重要な役割を果たしていると考えられ、潰瘍性大腸炎への臨床応用を念頭に好中球エラスターゼを標的とした治療を検討するうえで妥当なモデルと考えられた。

そこでDSS誘発腸炎において、好中球エラスターゼの特異的な阻害剤であるONO-5046を連日腹腔内投与し、その腸炎抑制効果につき検討した。その結果ONO-5046投与群において有意に体重減少の抑制を認め、大腸標本のHistological scoreにおいてもONO-5046投与群において有意にスコアの低下を認めた。また、好中球エラスターゼ活性の検討でもONO-5046投与群では、血漿中および大腸局所において、正常マウスとほぼ同等のレベルにまで、好中球エラスターゼ酵素活性が抑制されていた。ONO-5036は血漿および大腸粘膜中の好中球エラスターゼ酵素活性を阻害し、DSS誘発腸炎を抑制することが証明された。

ヒト潰瘍性大腸炎およびマウスDSS誘発腸炎モデルにおいては好中球がその病態形成に関与しており、好中球エラスターゼを標的とした蛋白分解酵素阻害剤は本疾患の新規治療となりうる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究では、好中球から分泌される蛋白分解酵素の中でも強力な蛋白分解作用を有する好中球エラスターゼの腸炎病態形成への関与を明らかとし、潰瘍性大腸炎に対する治療標的としての可能性について検討した。まず、潰瘍性大腸炎患者の血漿および大腸粘膜の好中球エラスターゼ酵素活性を測定し、両方で好中球エラスターゼ酵素活性が有意に上昇していることが証明された。次に潰瘍性大腸炎モデルマウスであるDextran sulfate sodium (DSS) 誘発腸炎においても同様の検討を行ない、大腸粘膜局所と血漿双方の好中球エラスターゼ酵素活性が上昇していることを明らかにした。さらにDSS誘発腸炎において、好中球エラスターゼの特異的な阻害剤であるONO-5046を連日腹腔内投与し、DSS誘発腸炎を抑制することに成功した。ヒト潰瘍性大腸炎およびマウスDSS誘発腸炎モデルにおいては好中球がその病態形成に関与しており、好中球エラスターゼを標的とした蛋白分解酵素阻害剤は本疾患の新規治療となりうる可能性が示唆された。

審査ではまず、健常人の血漿中のエラスターゼ酵素活性が低値ながら検出されたことについて質問され、24時間培養にて酵素基質反応を行ったため活性化していない好中球からも僅かながらのエラスターゼ活性が検出された可能性があるとの回答がなされた。それに対し血漿中の他のプロテアーゼの干渉や非特異的の反応の可能性につき質問され、その可能性はあるものの今回の研究では検討されておらず今後の検討課題であるとの回答がなされた。

また、ONO-5046の作用機序・薬物生理・腹腔内投与の理由について質問され、活性酸素により不活化されない好中球エラスターゼに特異的な阻害剤であり、薬物動態を考慮すると持続静注投与が望ましいが、手技的に困難であり腹腔内投与で代用したと回答された。更にONO-5046のような低分子蛋白分解酵素阻害剤を使用することの意義やどの活性酸素が本研究で重要か、との質問がなされ今後検討すべき課題と回答された。

ONO-5046の投与により、病理組織所見にて組織障害のみならず好中球自体の浸潤が抑制されている理由につき質問され、本研究では結論はできないが、好中球エラスターゼがプロテアーゼ活性のみならず、好中球の接着・遊走を促進する作用が報告されており、好中球エラスターゼ阻害剤により好中球浸潤が抑制された可能性があるとの回答された。これに対し、腸炎において好中球の接着・遊走の観点から本研究を再検討することで、好中球エラスターゼの生体内のメカニズムを解明する重要な知見が得られる可能性があるとの助言がなされた。

以上のように、本研究ではなお検討すべき課題はあるものの、好中球エラスターゼが腸炎の病態形成に関与していることを明らかにし、潰瘍性大腸炎の新たな治療標的となる可能性を示唆した点で意義のある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 日比 紀文
医化学 末松 誠 病理学 岡田 保典
微生物学・免疫学 小安 重夫
学術確認担当者：池田 康夫
審査委員長：末松 誠

試問日：平成19年4月10日