

Dextran sulfate sodium 誘導性大腸炎の発症における

消化管粘膜バリアおよび炎症性サイトカインの寄与

食資源科学講座 食品栄養学分野

岩谷 一史

[背景] 国の難病指定を受けている潰瘍性大腸炎は現在も根本治療法が見つかっていない炎症性腸疾患の一つである。Dextran sulfate sodium (DSS) 誘導性の DSS 腸炎は潰瘍性大腸炎のモデルとして広く研究されているがその発症機構など不明な点が多い。我々は系統の異なるラットである DA ラット、WKAH ラットを用いてサバイバルテストを行い感受性の差異を調べた結果、DA ラットがより早く死亡することを以前の研究により確認した。また DSS 投与 2 日後で結腸粘膜でのサイトカインの発現を調べたところ DA でのみ IFN γ の発現が上昇することを明らかにしている。これらの結果により炎症性サイトカインが系統間における DSS 感受性の差異を生じさせる要因であることが示唆された。そこで本研究ではこの 2 つの系統を用いて感受性の差異をもたらす因子の検討をさらに行った。

[方法] 4% DSS 水を飲み水としてラットに自由摂取させ、経日的にサンプリングを行った。屠殺 1 時間前にチミジン誘導体である BrdU を皮下投与し、免疫組織染色法によって結腸での上皮増殖動態を解析した。炎症の指標として好中球が放出する myeloperoxidase (MPO) 活性を測定するとともに、結腸粘膜におけるサイトカイン発現を real-time RT-PCR により解析した。Ussing chamber system を用い、経上皮電気抵抗値 (TER) の測定と細胞間透過マーカールによる透過速度を測定することで上皮のバリア機能を評価した。

[結果、考察] WKAH では DSS 投与によって経日的に腸上皮細胞の増殖指数が増加する傾向が見られたが DA では腸上皮細胞増殖頻度は変化せず、クリプトのより下部へと増殖域が移行することがわかった。これは DSS の影響に対する腸上皮の反応が異なることを示唆している。DSS 腸炎発症過程における結腸粘膜のサイトカイン発現を調べたところ DSS 未投与時においては IL-12p40、IL-1 β 、IL-2、IL-6 の発現量が WKAH において有意に高値を示した。一方、DSS 投与後において DA での炎症性サイトカイン発現変動が大きく、WKAH に比べ TNF- α 、IL-12p35、IL-23p19、IL-4 および IL-10 発現量が有意に上昇することを確認した。WKAH では DSS 投与後 IL-2 発現量の減少が示され、DSS に対する抵抗性との関連を示唆している。Ussing chamber system を用いた透過性試験より、粘膜側への DSS 添加による TER の減少および透過性の上昇が DA と WKAH の両系統で確認された。また、DSS 添加にかかわらず、WKAH に比べ DA では透過性が有意に高く、このことは DA における強い DSS 感受性との関連を示唆している。結腸における FITC-Dextran (MW 40,000) の取り込みも蛍光顕微鏡による観察により DSS 投与後 DA において促進されることが確認され、DSS 腸炎感受性におけるバリア機能の寄与を強く示唆している。