

論文審査の要旨

報告番号	総研第 412 号	学位申請者	前田 拓郎
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	堀内 正久	副査
	副査	原 博満	副査

Low concentrations of human neutrophil peptide ameliorate experimental murine colitis
(低濃度の Human Neutrophil Peptide はマウス実験腸炎を軽減する)

Human neutrophil peptide (HNP) は、好中球のアズール顆粒に存在する抗菌ペプチドであり、炎症に伴い分泌される。学位申請者らは、活動期潰瘍性大腸炎患者血漿において HNP-1-3 濃度が上昇していること、高用量 HNP-1 (100 μ g/day) の腹腔内投与がマウスのデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎を悪化させることを示し、高濃度 HNP が腸管において炎症誘発性に作用することを報告している。しかし、ヒト血漿中に生理的に存在する低濃度 HNP の腸管における役割は未だ十分に明らかになっていない。そこで学位申請者らは腸管炎症に対する生理的濃度 HNP の作用を解明することを目的とした。HNP-1 トランスジェニックマウスと野生型マウス、および低用量の合成 HNP-1 (5 μ g/day) もしくは PBS を腹腔内投与した正常マウス (C57BL/6N マウス、BALB/c マウス) に DSS を含む飲用水を摂取させて大腸炎を誘発した。体重減少、便の性状、出血に基づいた臨床的スコアおよび大腸炎の組織学的スコアを計測し、大腸組織のサイトカイン mRNA 発現を解析した。C57BL/6N マウスの大腸粘膜固有層から単核細胞を単離し (lamina propria mononuclear cells; LPMCs)、腸管マクロファージを濃縮後、合成 HNP-1、native HNPs を濃度別に添加し、サイトカイン mRNA 発現を解析した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- (1) HNP-1 トランスジェニックマウスは、ヒト血漿中の生理的濃度と同等の血漿 HNP-1 濃度を有した。HNP-1 トランスジェニックマウスでの DSS 誘発大腸炎は野生型マウスの DSS 誘発大腸炎と比較し、臨床的スコア、組織学的スコア、大腸組織における IL-1 β 、TNF- α および MCP-1 の mRNA 発現が有意に低かった。
- (2) 低用量の合成 HNP-1 (5 μ g/day) を連日投与した C57BL/6N マウスの DSS 誘発大腸炎は PBS 投与マウスと比較し、組織学的スコア、大腸組織における IL-1 β 、TNF- α の mRNA 発現が有意に低かった。
- (3) 低用量の合成 HNP-1 (5 μ g/day) を連日投与した BALB/c マウスの DSS 誘発大腸炎は PBS 投与マウスと比較し、臨床的スコア、組織学的スコア、大腸組織における IL-1 β 、IL-6 および MCP-1 の mRNA 発現が有意に低かった。
- (4) 低濃度の合成 HNP-1、native HNPs はどちらも活性化腸管マクロファージにおける炎症性、抗炎症性サイトカインの発現に有意な影響を与えなかった。

【結論及び考察】

低用量 HNP-1 投与はマウス DSS 誘発大腸炎を軽減させた。低濃度 HNP は腸管マクロファージのサイトカイン産生に影響を与えなかったことから、低用量 HNP-1 投与による DSS 誘発大腸炎の軽減は白血球の集簇作用を介した間接的な抗菌活性によるものと考えられた。今回の研究から HNP は濃度に応じて異なる炎症調節作用を有し、さらに傷害組織の再生、修復にも関与している可能性も考えられる。本研究は、大腸炎モデルマウスを用いて生理的濃度 HNP の腸管炎症に対する作用について検討し、生理的濃度 HNP が腸管の恒常性維持に関与している可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。