

論文審査の要旨

報告番号	総研第 410号	学位申請者	中目和彦
審査委員	主査	河野嘉文	学位 博士(医学)
	副査	乾 明夫	副査 小林裕明
	副査	松永明	副査 前村公成

The protective and anti-inflammatory effects of glucagon-like peptide-2 in an experimental rat model of necrotizing enterocolitis.

(新生児壊死性腸炎ラットモデルに対するグルカゴン-ライク ペプチド-2 を用いた予防・抗炎症効果)

新生児壊死性腸炎 (NEC) は、特に低出生体重児・早産児に発症する腹部疾患である。NEC は腸管壁全層性壊死により、腸管穿孔、広範囲腸管壊死、敗血症へと重症化するが、その予防方法は確立されていない。グルカゴン-ライク ペプチド-2 (GLP-2) は腸管から分泌される消化管増殖因子であり、陰窩細胞の増殖、絨毛高の増幅、腸管血流の増幅、抗炎症作用などを有している。学位申請者は GLP-2 の作用に着目し、GLP-2 の NEC に対する予防効果を検討した。

NEC モデルは既報のごとく、新生仔ラットに低酸素ストレスによる刺激、リポ多糖体 (LPS) の腸内投与、及び人工ミルクの経腸栄養による刺激で作成した。NEC を誘発しない自由哺乳群 (Dam-fed 群) を対照とし、NEC モデルは 3 群にわけ、NEC 誘発刺激の 1 時間前に、生理食塩水 (NEC 群)、低用量 GLP-2 (GLP-2 (L) 群) と高用量 GLP-2 (GLP-2 (H) 群) を皮下投与した。臨床病状評価 (clinical sickness score; CSS)、生存率、NEC 発症率、及び組織障害を比較した。組織障害の評価には、回腸組織 HE 染色による NEC スコア、絨毛高、陰窩深、陰窩細胞増殖率、回腸組織内炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-6) を用いた。

本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) ラット CSS は GLP-2 (H) 群で NEC 群より有意に低かった。
- 2) NEC スコア、NEC 発症率と生存率は、GLP-2 (H) 群で NEC 群と GLP-2 (L) 群と比較して有意に改善した。
- 3) GLP-2 を投与した 2 群の絨毛高と陰窩深は、NEC 群と比較して有意に増加したが、陰窩細胞増殖率では有意差を認めなかった。
- 4) GLP-2 (H) 群の TNF- α と IL-6 は、Dam-fed 群と同レベルに軽減し、特に TNF- α は NEC 群と比較し有意に減少した。

高用量 GLP-2 投与群のみで NEC 予防効果を確認したが、低用量では有効血中濃度に達しなかったか、高用量投与で抗炎症作用が増強した可能性が考えられた。陰窩増殖率は差がないにも関わらず絨毛高と陰窩深は維持されたことから、今回の実験系では GLP-2 の陰窩細胞増殖作用が十分に発現されず、アポトーシス抑制作用により絨毛高・陰窩深が維持された可能性が示唆された。今後、GLP-2 の投与量・投与法、抗炎症機序の解明などを検討することで、実用化につながると考えられた。

以上の結果から、本研究はいまだ治療法が確立されていない NEC に対して他疾患への臨床応用が進行している GLP-2 の予防効果を示し、その作用は GLP-2 の持つ抗炎症作用による可能性を示した点興味深い。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。