

論文審査の要旨

報告番号	総研第 440 号	学位申請者	新山 新
審査委員	主査	河野嘉文	学位 博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	乾 明夫	副査 橋口照人
	副査	前村公成	副査 上野健太郎

The novel preventive effect of Daikenchuto (TJ-100), a Japanese herbal drug, against neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) model in rats.

(新生児壊死性腸炎ラットモデルに対する大建中湯の予防効果)

新生児壊死性腸炎 (necrotizing enterocolitis、以下 NEC) は、新生児に好発し、腸管の壊死・穿孔を伴う重篤な疾患である。周産期医療の発達にもかかわらず、新生児死亡率の中では最も高い疾患であり、有効な治療法・予防法の開発が望まれる。一方、大建中湯は、乾姜、人參、山椒の乾燥エキスが配合された漢方薬であり、消化管疾患に幅広く用いられている薬剤である。最近の治験により、腸管蠕動運動改善作用に加え、さらに血流改善作用、抗炎症作用を有することが明らかになってきている。そこで学位申請者らは、NEC ラットモデルを用いて、大建中湯を投与し、小腸の組織学的変化を評価するとともに、IL-6 (Interleukin-6) の免疫染色を行い抗炎症作用の効果を検討した。NEC モデルは、新生仔ラットに人工ミルクの経腸栄養、リポ多糖体 (LPS) の腸内投与、低酸素ストレスによる刺激を与えて誘発させた。コントロール群 (蒸留水投与)、Group I (大建中湯 (0.3g/kg/day))、Group II (大建中湯 (0.6g/kg/day))、Group III (大建中湯 (1.0g/kg/day)) に分類し、致死的状态あるいは 96 時間まで生存したラットを犠牲し、腸管を採取した。回腸を HE 染色し、NEC grade を Dvorak らの方法に準じて Normal, Low, Moderate, intermediate, Severe と評価し、スコア N 以上の NEC 発症率、NEC 重症度を比較、また免疫染色を用いた IL-6 陽性細胞の発現率を比較評価した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた

- 1) NEC 発症率：大建中湯の濃度に依存し発症率が低下する傾向にあった
- 2) NEC grade：大建中湯の濃度に依存し grade は低下する傾向に有り、コントロール群と比較し Group III は有意に低下した
- 3) IL-6 陽性細胞率：Group III はコントロール群と比較して有意に低下していた

NEC はその原因として多因子が関与し発症・進行すると考えられているが、未だ十分に解明されていない。今回大建中湯の抗炎症作用が炎症性サイトカイン IL-6 の発現を抑制し、NEC 発症率の改善に寄与した可能性が示唆されたが、詳細な予防メカニズムの解明のために今後更なる研究が必要と考えられる。

本研究は、NEC ラットモデルにおける大建中湯の予防効果を検討したものであり、その結果 NEC の発症率および grade を低下させることが示された。また NEC 発症抑制が大建中湯の消化管運動促進作用だけでなく、抗炎症作用による IL-6 発現を抑制した効果である事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。