

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 菊地 優子

クローン病 (Crohn's disease; CD) は、炎症性腸疾患のひとつであり、口腔から肛門に至る消化管のあらゆる部位に潰瘍ができる疾患である。CD の発症には食事、腸内細菌、免疫異常、遺伝的要因、環境要因、腸管透過性の亢進などの関連が示唆されているが、原因は未だ不明である。CD の治療法として成分栄養剤が CD の寛解導入に有効であることから、我が国では成分栄養剤を用いた栄養療法が広く用いられているが、成分栄養剤が寛解導入を導くメカニズムについては明らかになっていない。また、CD は寛解と再発を繰り返す疾患であり、CD の診断や栄養管理に利用できる非侵襲的かつ簡便な指標の開発が求められている。

本論文は、Indomethacin (Indo) 投与後の腸管傷害ラット (CD モデルラット) を用いて、免疫グロブリン産生や腸管透過性の変化と腸管傷害との関連性、ならびそれらに対する ED の効果を検討した。さらに、CD の評価指標としての α 1 酸性糖タンパク質 (α -1 acid glycoprotein; AGP) の活用を検討した。本論文で明らかにされた点を以下に記す。

1. CD モデルラットにおける腸管透過性の変化と腸管傷害との関連性

1) リンパ球の IgA、IgG 産生が亢進し、MLN リンパ球における CD45RA⁺細胞の割合が増加すること、血漿 IgG およびアルブミン濃度は低下し、小腸内容物中の IgG とアルブミン量は増加すること、食物アレルギーの腸管透過性が亢進していることを明らかにした。さらに、このような変化に対する成分栄養剤の影響を示した。

2) タイトジャンクションタンパク質の mRNA 発現量が変化することから、CD の腸管傷害時には TJ のバリア機能が崩壊し、腸管透過性が亢進により食物アレルギーや菌体成分などの体内侵入が増加し、炎症の発症・増悪を生じることを示した。

2. CD の評価指標としての AGP の活用

1) 腸管傷害の生じた CD モデルラットにおいて、血漿中に AGP が著明に増加することを明らかにした。AGP は血漿のみならず、肝臓や小腸においても AGP が増加しており、炎症による AGP の産生亢進していることを示した。

2) CD 患者における血漿 AGP 濃度と病態との関連を検討し、血漿 AGP 濃度と C 反応性タンパクとの間に正の相関、ヘモグロビン、アルブミン濃度との間に負の相関があることを示し、AGP が CD 重症度を反映し、栄養管理に利用可能な指標となる可能性を示した。

上記の研究は、クローン病の腸管傷害と免疫異常の発症機構について新たな知見を示すとともに、クローン病の栄養管理に大きく貢献するものであると考えられる。以上より、菊地優子氏の研究は、博士(環境共生学)の学位に相応しいものと判定する。

主 査 熊本県立大学・職名 教授・南久則

