




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 496号	氏 名	平塚 孝宏
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	藤原 淳 
		副査氏名	村上 和成 
		副査氏名	杉尾 賢二 
<p>論文題目                  Bolus injection of newly synthesized vitamin E derivative ETS-GS for the treatment of acute severe ulcerative colitis in a mouse model                  (マウス急性重症潰瘍性大腸炎モデルにおける新規ビタミンE誘導体 ETS-GS の急速投与による治療効果の検討)</p> <p>論文掲載誌名 Int J Colorectal Dis in press</p> <p>論文要旨                  潰瘍性大腸炎の原因は不明であり、現在その治療の主体はステロイドなどの寛解導入薬剤であるが、さまざまな副作用が存在するため、急性の重症潰瘍性大腸炎を改善する新規薬剤の開発が囑望されている。脂溶性ビタミンEは抗炎症作用を有し、既に急性の潰瘍性大腸炎患者に対する注腸投与による有効性が報告されているが、大量下血、腹膜炎などにより、注腸投与や経口摂取が困難な潰瘍性大腸炎患者への投与は困難である。ビタミンE誘導体 ETS-GS は、水溶性であるためこれらの患者に投与可能である。これはコハク酸、ビタミンEに加え、大腸炎軽減作用が報告されているグルタチオン、タウリンで構成され、潰瘍性大腸炎に対するさらなる治療効果が期待されるため、マウス潰瘍性大腸炎モデルにおいて、ETS-GS の大腸炎治療効果を検討した。</p> <p>雄性 ICR マウスに、5%デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 水溶液を5日間自由飲水させ、急性重症潰瘍性大腸炎モデルを作成し、以後 1%DSS 水溶液を飲水させながら4日間生食皮下投与する群、10mg/kgETS-GS 皮下投与する群の2群に分けた。5日間生食飲水後、4日間生食皮下投与群、ETS-GS 皮下投与群の2群を対照とした。各々につき体重減少、便の硬さ、血便・便潜血の3項目をスコア化し、Disease activity Index を算出し、8日目に犠死させ大腸、心臓血の採取を行い、大腸の長さ重量の測定、大腸炎の組織学的評価を行った。multiplex sandwich immunoassay により血清中サイトカイン interleukin-6 (IL-6)、IL-10、keratinocyte-derived chemokine (KC) の測定を行った。Disease activity index は対照に比し、DSS+生食投与群は高値を示し、DSS+ETS-GS 群は有意に低値を示した (p&lt;0.05)。大腸の組織学的評価では、DSS+生食投与群には大腸組織の著明な crypt の減少、炎症細胞浸潤が観察され、DSS+ETS-GS 投与群ではこれらの所見が軽減した (p&lt;0.05)。血清 IL-6 と血清 KC は、DSS+生食投与群では高値を示し、DSS+ETS-GS 投与群は DSS+生食投与群より有意に低値を示した (p&lt;0.05)。血清 IL-10 は対照に比し、DSS+生食投与群で低値を示し、DSS+ETS-GS 投与群では対照と同程度まで回復した (p&lt;0.05)</p> <p>この実験で用いた水溶性ビタミンE誘導体 ETS-GS は、あきらかな毒性を示さず、大腸炎発症後の投与でこれを改善したことから、急性潰瘍性大腸炎の新たな治療薬として期待される。この効果には、炎症性サイトカインである IL-6、ケモカイン KC の減少効果や抗炎症サイトカインである IL-10 の増加作用が関連すると考えられた。</p> <p>本研究では ETS-GS のグルタチオン、タウリンなどの効果が示されておらず、経時的評価も不十分な点があるが、審査委員の合議により、本論文は学位論文の値するものと判定した。</p>			

## 学 位 論 文 要 旨

氏名 平塚 孝宏

## 論 文 題 目

Bolus injection of newly synthesized vitamin E derivative ETS-GS for the treatment  
of acute severe ulcerative colitis in a mouse model

(マウス急性重症潰瘍性大腸炎モデルにおける新規ビタミンE誘導体 ETS-GS の急速投与による治療効果の検討)

## 要 旨

[背景] 潰瘍性大腸炎は世界で増加中であり、急性型の潰瘍性大腸炎の 40%が緊急手術を要する。潰瘍性大腸炎の原因は不明であり、現在その治療の主体はステロイドなどの寛解導入薬剤であるが、さまざまな副作用が存在するため、急性の重症潰瘍性大腸炎を改善する新規薬剤の開発は重要課題である。一方、ビタミンEは抗炎症作用を有し、急性の潰瘍性大腸炎に対する有効性が報告されているが、脂溶性で水中での不安定性や溶血作用があるため、大量下血、腹膜炎などにより、注腸や経口摂取が困難な潰瘍性大腸炎患者への投与は困難である。新規開発されたビタミンE誘導体 ETS-GS は、水溶性であるためこれらの患者に投与可能であり、コハク酸およびいずれも大腸炎軽減作用の報告されているビタミンE、グルタチオン、そしてタウリンで構成され、潰瘍性大腸炎に対するさらなる治療効果が期待される。今回、われわれはマウス急性重症潰瘍性大腸炎モデルにおいて新規ビタミンE誘導体 ETS-GS の大腸炎治療効果を検討した。

[方法] 雄性 ICR マウスに対し、5 日間の 5% デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 水溶液の自由飲水にて急性重症潰瘍性大腸炎モデルを作成した。その後 1% DSS 水溶液に変更し大腸炎を維持した。① Saline 群 (n=20)、② ETS-GS 群 (n=20)、③ DSS+Saline 群 (n=20、Saline 皮下投与) ④ DSS+ETS-GS 群 (n=20、ETS-GS 皮下投与 10mg/kg) の 4 群において、Disease activity index 測定による毎日の臨床症状の評価 (体重減少、便の硬さ、血便・便潜血の 3 項目の所見についてのスコアリングにて評価) と、術後 8 日目の犠死による大腸、心臓血の採取を行い、以下の検討を行った。(1) 大腸長、大腸重量の測定、(2) 大腸炎の組織学的評価 (炎症細胞浸潤、crypt の残存割合の所見を 5 段階のスコアリングにて評価) (3) multiplex sandwich immunoassay による血清中サイトカイン interleukin-6 (IL-6)、IL-10、ケモカイン Keratinocyte-derived chemokine (KC) の測定。

[結果] Disease activity index は Saline 群、ETS-GS 群で変化はなく、DSS 群で有意に上昇した。DSS 群と比較し DSS+ETS-GS 群は有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。大腸の組織学的評価では、Saline 群、ETS-GS 群で特別な変化はなく、DSS 群では大腸組織の著明な crypt の減少、炎症細胞浸潤所見が観察され、DSS+ETS-GS 群ではこれらの所見が軽減した ( $p < 0.05$ )。血清 IL-6 と血清 KC は Saline 群と比較し、DSS 群で有意に上昇し ( $p < 0.05$ )、DSS+ETS-GS 群は DSS 群より有意に低下した ( $p < 0.05$ )。血清 IL-10 は Saline 群と比較し、DSS 群で有意に低下し ( $p < 0.05$ )、DSS+ETS-GS 群は Saline 群と同程度まで上昇した ( $p < 0.05$ )。

[考察] 潰瘍性大腸炎は難病であり、その治療薬が副作用の多いステロイドが主体であるなか、経口摂取が不可能な、今回我々が着目した新規ビタミン E 誘導体 ETS-GS は、あきらかな毒性を示さず、水溶性で注射剤として使用でき、大腸炎発症後の投与でこれを改善したことから、急性潰瘍性大腸炎の新たな治療薬として期待される。この効果には、炎症性サイトカインである IL-6、ケモカイン KC の減少効果や抗炎症サイトカインである IL-10 の増加作用に関連すると考えられた。

[結論] 新規ビタミン E 誘導体 ETS-GS の急速投与はマウス急性重症潰瘍性大腸炎モデルの治療効果を示した。これらの効果は血清 IL-6、KC の抑制および血清 IL-10 の増加に関連すると考えられた。