



JDDW 2009 Kyoto

第40回

# 日本消化吸収 学会総会

(第17回 日本消化器関連学会週間参加)

プログラム・講演抄録集

会長 藤山 佳秀(滋賀医大・消化器内科)

会期 平成21年10月14日(水)~17日(土)

会場 国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都

## 吸P-9 炎症性腸疾患動物モデルに対するセロオリゴ糖の効果

滋賀医大・消化器内科  
○西村 貴士, 安藤 朗, 児堀 綾子, 伴 宏充, 塩谷 淳, 西田 淳史, 橋本 高芳, 辻川 知之, 藤山 佳秀

【目的】セロオリゴ糖は難消化性オリゴ糖の一つでセルロースを加水分解して得られる。消化管から分泌される酵素ではほとんど消化されないため、大腸に達し、ビフィズス菌増殖作用や短鎖脂肪酸による腸粘膜の新陳代謝に関与するとされている。今回、我々は炎症性腸疾患動物モデルの1つであるDSS腸炎マウスに対してセロオリゴ糖を投与し、その効果について検討した。【方法】雌性BALB/cAマウス(8~10週齢)20匹をセロオリゴ糖投与群(6%、9%)とcontrol群、normal群の4群に分け、2.5%DSS蒸留水を自由飲水にて25日間投与し、体重減少、腸炎の程度について検討した。また腸管におけるリンパ球の動態、PCR法による粘膜内サイトカイン発現についても検討した。【結果】25日目における生存率はFR167653投与群、control群とも100%であった。%体重は6%セロオリゴ糖投与群(95.1%)、9%セロオリゴ糖投与群(98.2%)、control群(92.0%)とセロオリゴ糖投与により体重減少が軽減した。単位腸管長あたりの腸管重量はcolon weight/lengthは6%セロオリゴ糖投与群(21.50)、9%セロオリゴ糖投与群(23.23)、control群(20.01)であり、Disease activity indexは6%セロオリゴ糖投与群(5.8)、9%セロオリゴ糖投与群(3.6cm)、control群(7.5cm)であった。Histological scoreにてもセロオリゴ糖投与群で軽快していた。腸管粘膜内サイトカイン発現はセロオリゴ糖投与群で炎症性サイトカインの発現が低下していた。【考察】DSS腸炎マウスでセロオリゴ糖の投与により腸炎は軽減したことより、セロオリゴ糖が炎症性腸疾患の有効な治療薬となりうる可能性が示唆された。今後引き続き基礎的検討を加えていく予定である。

セロオリゴ糖 DSS腸炎

## 吸P-10 大腸におけるIFN alphaの産生調節機構の解明

慶應義塾大・漢方医学センター  
○皆川 紗代, 宗形 佳織, 渡辺 賢治

【目的】我々のこれまでの研究により、腸内細菌及び漢方薬が生体に対する影響における大腸におけるtype1 interferon (IFN) が極めて重要な役割を果たしていることが示唆された。IFN alpha産生についてはtwo stepモデルが知られている。Early phaseではtoll like receptor (TLR) 3, 4, 7, 9などを介して細菌や微生物由来の物質が認識され、主にIFN betaが産生誘導される。Late phaseではIFN betaおよびIFN alphaがIFN A受容体を介して認識され、positive feedback機構によって爆発的な産生増幅が引き起こされる。今回我々はグラム陰性菌由来のエンドキシン (LPS) を初めとする極めて広汎な物質を認知するTLR4、及びTLR3を除くほぼ全てのTLRsのアダプター分子としてTLRsを介したシグナル伝達において大きな役割をもつMyD88に着目し、TLR4ノックアウト (KO) マウスとMyD88 KOマウスにおけるtype1 IFN関連遺伝子の発現プロファイルを検討した。【方法】C57BL/6マウス・MyD88 KOマウス・TLR4 KOマウスから大腸を採取し、Agilent社のWhole Mouse Genome (4 x 44 K) 及びRT-PCRによりtype1 IFN関連遺伝子の発現を解析した。トランスクリプトームデータのGene Ontology及びsignal pathway解析をMetaGeneProfilerにて行い、IFN産生を司る転写因子複合体ISGF3の構成分子であるStat1と発現パターンが類似する遺伝子をスピリアン相関係数で評価した。また、C57BL/6マウス・MyD88 KOマウス・TLR4 KOマウスにIFN誘導剤を投与し、IFN関連遺伝子の発現、IFN産生、IFN発現細胞を解析した。【結果】トランスクリプトーム解析及びRT-PCRの結果、MyD88 KOマウスの大腸におけるtype1 IFN関連遺伝子の発現がC57BL/6マウスと比較して顕著に増加していることが認められた。TLR4 KOマウスについては変化は認められなかった。Stat1と共通した発現パターンを有する遺伝子として、多くの既知のIFN関連遺伝子とともにこれまでIFNとの関連が報告されていない遺伝子も見出された。【結論】大腸においてMyD88がIFN alphaの産生を調節する上で重要な役割を果たすことが示唆された。

MyD88 TLR4

## 吸P-11 漢方薬十全大補湯が大腸のIFN alpha産生に及ぼす影響

慶應義塾大・漢方医学センター  
○宗形 佳織, 渡辺 賢治

【目的】これまでの多くの漢方薬研究は特定の疾病もしくは特定の成分におけるものであったが、漢方薬は多成分系である為、多面的・網羅的解析により多岐にわたる薬効の可能性があると考えられる。また一方で漢方薬の薬効発現には腸内細菌叢との相互作用が重要である事が知られている。そこで、本研究ではSpecific-pathogen-free (SPF) マウスとGerm Free (GF) マウスの大腸において漢方薬十全大補湯が与える影響をトランスクリプトーム解析で比較検討し、さらにその事象の生理学的意義および作用細胞の探究を行う事案により、十全大補湯の薬効機序解明および新たな薬効の可能性を探索する事を目的とした。【方法】IQI SPFおよびIQI GFマウスに十全大補湯1.0g/kgもしくは精製水を2週間経口投与した後、大腸を採取しGeneChipおよびリアルタイムPCR法を用いて遺伝子発現解析を行った。IQI SPFマウスに上記と同様の薬物処理を施した後、interferon (IFN) 誘導剤のABMP 250mg/kgを経口投与した。その後時系列を追って大腸を採取し、IFN alpha産生量およびtype 1 IFN関連遺伝子発現を検討した。また、40時間後については免疫染色を行なった。【結果】トランスクリプトーム解析の結果、IQI SPFマウスとGFマウスにおいて十全大補湯により最も大きな遺伝子発現の変化(前者では増加、後者では減少)をtype 1 IFN関連遺伝子に認めた。次にIQI SPFマウスにおいて十全大補湯投与の後ABMPを投与した所、十全大補湯はISGF3近傍の遺伝子に作用する事によりIFN alphaを早いタイミングで誘導した。さらにその作用細胞について検討した所、大腸粘膜固有層に散在して認められるmonocyte系の細胞である事が示唆された。【結論】十全大補湯は大腸粘膜固有層に散在するmonocyte系の細胞に作用し、宿主の状態に応じてIFN alpha産生の反応性を調整していると考えられる。この結果は大腸の生体防御において大腸のIFN alphaのシステムが重要な役割を担っており、十全大補湯が腸内細菌に依存しない形でこのシステムに影響して免疫賦活作用を示している可能性を示唆している。

漢方薬 IFN alpha

## 吸P-12 著明な栄養障害を呈した非代償期慢性肺炎患者の、臨床症状と血中栄養指標の推移、及びその長期予後

弘前大大学院・内分泌代謝内科学<sup>1)</sup>、弘前大・保健学科病困・病態検査学<sup>2)</sup>  
○近澤 真司<sup>1)</sup>、松橋 有紀<sup>1)</sup>、今 昭人<sup>1)</sup>、松本 敦史<sup>1)</sup>、田中 光<sup>1)</sup>、柳町 幸<sup>1)</sup>、長谷川 篤幸<sup>1)</sup>、丹藤 雄介<sup>1)</sup>、須田 俊宏<sup>1)</sup>、中村 光男<sup>2)</sup>

【目的】非代償期慢性肺炎における消化吸収障害に対し腸消化酵素補充を行が、食事や内服が不定期となり、禁酒が不徹底で、結果として栄養障害が顕性化し、浮腫や腹水を呈する症例も経験される。【症例】71歳、男性。当科外来にて加療(インスリン自己注射にて血糖コントロール)、脛消化酵素を処方されるも食事摂取は不定期で、内服も不定期であったが、飲酒は継続していた。両下肢の浮腫が出現し、易疲労感自覚し入院を勧められるも拒否していたが、症状増悪、食欲低下も出現し入院となった。体重41.5 kg、BMI 16.5 kg/m<sup>2</sup>と低いそうを認め、またTP 4.3 g/dl、Alb 1.8 g/dl、総コレステロール 50 mg/dlと低栄養、Hb 10.3 g/dlと軽度貧血を認めた。HbA1cは6.0%であった。IVH刺入し高カロリー輸液を施行、またアルブミン点滴、フロセミド静注したところ浮腫は徐々に改善した。第24病日にはTP 5.6、Alb 2.9、53病日にはTP 6.6、Alb 3.4と改善した。経口摂取可能となった後は1800Kcal食とし、脛消化酵素内服とした。インスリンは外来時と同様に中間型、朝1回としたが、インスリン増量により低血糖を認め漸減した。【結論】非代償期慢性肺炎に対し腸消化酵素補充を行う場合、日常診療では体重の変化や脂肪便、浮腫の出現等に注意し、血中栄養指標の変化を慎重に観察すること必要である。また脛消化酵素投与量、食事・飲酒の状況や服薬のコンプライアンスについても検討する必要がある。インスリンによる血糖コントロールは、消化吸収障害の状態や脛内分泌能に留意し、低血糖の出現に注意する必要がある。本症例は著明な栄養障害を呈していたが、入院加療により劇的に改善した。臨床症状、血中栄養指標の推移を治療内容と併せて提示する。また本症例は同様の経過による入院を頻回に繰り返しており、その長期経過についても提示する。

慢性肺炎 栄養障害