

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	鬼武 敏子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目 Pulverized konjac glucomannan ameliorates oxazolone-induced colitis in mice. (粉碎コンニャクグルコマンナンはマウスオキサゾロン大腸炎を改善する)			
論文審査担当者 主 査 教 授 大 毛 宏 喜 印 審査委員 教 授 田 中 信 治 審査委員 准教授 大 上 直 秀			
〔論文審査の要旨〕 潰瘍性大腸炎（UC）は難治性の慢性炎症性腸疾患であり、その患者数はわが国でも増加の一途をたどっている。しかしその原因は明らかになっておらず、病態には遺伝的素因、環境因子、免疫異常など様々な因子が複雑に関与していると言われている。近年 UC の免疫異常としては、インターロイキン 13（IL-13）とその産生細胞であるインバリアントナチュラルキラー T（iNKT）細胞が重要な役割を担っていることが報告されている。IL-13 は腸管粘膜上皮のアポトーシス誘導、タイトジャンクションの破壊、粘膜再生遅延をきたすことで上皮のバリアー機能を減弱させることが知られている。また、NKT 細胞とは NK マーカーを有する T 細胞の総称であり、そのうち iNKT 細胞は、CD1 拘束性で TCR α 鎖に可変性のない CD1d 分子に提示された糖脂質を抗原として認識する細胞集団である。iNKT 細胞は、この刺激により種々の炎症性、あるいは制御性サイトカインを産生し、感染防御や自己免疫など様々な免疫の初期反応や調節に関与する。NK1.1 はマウス iNKT 細胞に発現する表面マーカーであり、NK1.1 陽性 T 細胞が IL-13 主要な産生細胞であると報告されている。今回使用した Oxazolone（OXA）腸炎はこうした免疫学的異常と大腸組織学的所見がヒト UC と非常に似ているとされている。 一方、コンニャク芋を原料とする Konjac glucomannan（KGM）は古くより本邦で食されており、健康食品やダイエット食品としても使用されている。これまでに糖尿病や高脂血症など様々な疾病改善効果が報告されている。今回使用した Pulverized konjac glucomannan（PKGM）は、清水化学と西川ゴムが共同研究で開発したコンニャク芋由来の低粘度水溶性グルコマンナンで KGM をエタノール精製して純度を上げ微粉碎することにより、従来の Konjac powder（KP）の 1/3 程度の粒子径として低粘度化したものである。			

PKGM にはマウスアトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎といったアレルギー疾患モデルへの改善効果が示されている。本研究では、OXA 誘発マウス大腸炎に対する PKGM の有効性を検討した。

マウスは C57BL/6 マウス (B6) と、iNKT 細胞を欠損する J α 281-deficient マウス (NKTkO) を使用し、それぞれに PKGM 混合餌を 2 週間与えた。コントロールとして、通常餌と KP をエタノール精製したのみである粉碎コンニャク (PA) (粒子径は PKGM の約 3 倍) を混ぜた餌の 2 種類を使用した。腸炎発症の手順としては、まず 3%OXA 200 μ l を腹壁皮膚に塗布して前感作し、5 日後に 1%OXA 150 μ l を注腸投与してハプテン誘発大腸炎モデルを作成した。炎症の評価として、体重変化率、大腸の長さ、組織学的炎症スコアを用いた。また大腸粘膜内サイトカインプロファイルを ELISA 法により、さらに肝由来 NKT 細胞の割合を Flow cytometry 分析により検討した。

結果は以下のように要約される。

PKGM を経口投与された群は、通常餌群や PA 群と比べて有意に体重減少率が抑えられ、腸炎による大腸短縮も抑制された。また大腸組織学的炎症所見も PKGM 群では軽微であり、組織学的スコアも PKGM 群で有意に低値であった。大腸由来の炎症性サイトカインである TNF- α や IL-13 値も PKGM 群で有意に低値であった。IL-4 発現も PKGM により減少していたが IFN- γ の発現には影響せず、Th1/2 比を表す IL-4/IFN- γ 値は PKGM 群で有意に低値となった。また、PKGM 摂取群では肝由来の NK1.1 陽性 T 細胞の割合が有意に減少していた。

次に NKTkO マウスを使用して同様の実験を行った。NKTkO でも OXA による腸炎を発症したが、体重減少率、大腸の長さ、組織学的スコア、サイトカイン産生のいずれも、PKGM 摂取による腸炎抑制効果を認めなかった。

以上の結果から、本論文は UC のモデルであるマウス OXA 大腸炎が PKGM 経口投与により抑制されることを示し、その機序として iNKT 細胞の関与を証明した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。