

(三嶋 亮介) 論文内容の要旨

主 論 文

High Plasma Osteopontin Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease
炎症性腸疾患患者における血漿オステオポンチン値の検討

三嶋 亮介、竹島 史直、澤井 照光、大場 一生、大仁田 賢、
磯本 一、大曲 勝久、水田 陽平、大園 恵幸、河野 茂

Journal of clinical Gastroenterology 41 巻 2 号 167-172(6) 2007 年

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野 茂 教授)

緒 言

オステオポンチン (以下 OPN) は Th1 サイトカイン誘導に関与し、サルコイドーシスや肺結核において血中 OPN が上昇することが報告されている。また、炎症性腸疾患においても Th1 の炎症に起因する Crohn 病 (以下 CD) との関連が示唆されている。一方、Th2 の炎症によって生じると考えられている潰瘍性大腸炎 (以下 UC) においても組織中 OPN の発現頻度が高くなっているとの報告もあり、UC 成立への OPN の関与も注目される。今回我々は、ELISA 法を用い炎症性腸疾患患者および健常人の血漿 OPN 濃度を測定し OPN と炎症性腸疾患、特に UC との関連について検討した。

対象と方法

サイトカインの測定

UC 患者 30 人、CD 患者 30 人および健常人 30 人の血漿を採取し血漿 OPN、IL-12 および IFN- γ を測定した。血漿 OPN 濃度は Human Osteopontin 測定キット (IBL Co.) を用い酵素免疫法にて測定した。IL-12 および IFN- γ は ELISA 法にて測定した。

免疫染色

炎症性腸疾患の小腸および大腸での OPN 発現の局在を調べるため、UC および CD 患者それぞれ 7 人の手術標本を用い免疫染色を行った。方法としては、抗原除去のため 10mM クエン酸緩衝液 (pH 6) 中にて 120°C で 15 分間オートクレーブを行い、その後、Anti-Human Osteopontin 10A16 Mouse IgG MoAb (IBL Co.) にて 200 倍に希釈し室温にて 1 時間インキュベートを行った。

結 果

- ① UC、CD、健常人における血漿 OPN 値の比較
UC 群および CD 群では健常人群と比し血漿 OPN 値は有意に高値であった。
- ② UC および CD における緩解期および活動期の血漿 OPN 値の比較
UC においては活動期の血漿 OPN 値は緩解期のそれと比し有意に高値であった。
CD においては活動期、緩解期の血漿 OPN 値に有意な差は認めなかった。

- ③ UC および CD における血漿 OPN 値と各臨床的指標との相関
血漿 OPN 値と clinical activity index (CAI) との間に有意な正の相関関係を認めましたが CRP, WBC, Hb との間に有意な相関は認めなかった。また CD においては血漿 OPN と Crohn's disease activity index (CDAI) との間に有意な相関は認めなかった。
- ④ UC および CD における治療前後での血漿 OPN 濃度の推移
UC においては 8 症例中 6 例に治療後の血漿 OPN 値の低下が認められた。
CD においては 6 症例中 4 例に治療後の血漿 OPN 値の低下が認められた。
- ⑤ 免疫染色による OPN の局在の検討
UC、CD ともに腸上皮細胞に著明な OPN の発現を認めた。
UC では粘膜、粘膜下層のマクロファージ様の大円形細胞に OPN の発現を認め、また粘膜内に OPN 発現を有する少数のリンパ球が散見された。
CD では肉芽腫およびマクロファージ様細胞に OPN の発現を認めた。

考 察

OPN は骨芽細胞より産生される骨の基質に含まれる高度にリン酸化された糖蛋白として発見された。その後、T 細胞において活性化シグナルが入ると発現する、B 細胞を持続的に活性化する分子として、カンターらが Eta-1 (Early T-cells activation-1) とした。現在、Th1 の炎症の形成に重要であること、細胞性感染や肉芽腫性反応において T 細胞から早期より産生されること、リウマチなどの自己免疫性疾患の成立に不可欠であることなどが知られている。また、肉芽腫を形成する結核やサルコイドーシスにおいても疾患成立への OPN の関与が示唆されている。Th1 サイトカインとしての作用は、① $\alpha v \beta 3$ インテグリンや CD44 などを通じて細胞の遊走能や接着能を促進させる ② IL12 の発現を促進し IL10 の発現を抑制する、などが知られている。炎症性腸疾患においても Th1 の炎症に起因する CD との関連が示唆される一方 Th2 の炎症によって生じると考えられている UC においても組織中 OPN の発現頻度が高くなっているとの報告もあり、UC 成立への OPN の関与も注目される。我々は今回の研究で CD のみならず UC においても血漿 OPN 値が有意に上昇することを示した。それに加え UC においてはその活動性と血漿 OPN 値との間に有意な正の相関関係を認め、また多くの UC 患者で治療に伴う血漿 OPN 値の低下が観察された。これらの結果は OPN が UC の成立に関与している可能性があることを示唆していると考えられる。また血漿 OPN 値測定による活動性の評価や治療効果の判定など臨床応用への可能性も期待される。