

山口直之 論文内容の要旨

主 論 文

Concentrations of α - and β -defensins in Plasma of Patients with Inflammatory Bowel Disease

炎症性腸疾患患者における血漿中 α ・ β -デフェンシン濃度

山口直之、磯本 一、迎 寛、石本裕士、大仁田賢、宿輪三郎、水田陽平、
中里雅光、河野茂

Inflammation Research - Decision on Manuscript IR-2008-0120.R1: Accept

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

背景：

代表的な内因性抗菌ペプチドであるデフェンシンと呼吸器疾患の関連性を示唆する報告は多数あるが、炎症性腸疾患(IBD)(潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病(CD))との関連性を示唆する報告は未だ少数である。IBDの病因にデフェンシンの産生・放出障害が関連しているとの報告があり、IBD患者の血漿中デフェンシン濃度を測定することにより、デフェンシンとIBDの発症・病態との関連性を調べる。

対象・方法：

IBD群計55例(潰瘍性大腸炎(UC)群：29例・クローン病(CD)群：26例)およびコントロール群：57例を対象とし、radioimmunoassay(RIA)を用いて、血漿中 α -デフェンシン濃度(human neutrophil peptides (HNPs) 1-3)および β -デフェンシン濃度(human β -defensin (HBD)-2)を測定した。

結果：

IBD群における血中HNP1-3レベルはコントロール群と比較し有意に高値を示したが、HBD-2レベルは有意差を認めなかった。CD群において血中HNP1-3濃度は、Crohn's disease activity index (CDAI)、末梢血中白血球数、血清CRP値、TNF- α レベルと有意な相関関係を認めた。

考察：

我々はRIAを用いた検討で、IBD患者において血漿中HNP1-3濃度がコントロール群に比べて有意に上昇していたが、HBD-2濃度は有意な上昇を認めなかったことが分かった。IBDにおいて α ・ β デフェンシンの腸管局所発現の検討がなされてきた。しかしながら血中濃度を測定する鋭敏なRIA法により、今回、その血中動態を新たに研究した。血漿中HNP1-3濃度はCD群およびUC群間において違いを認めなかった。しかし、 α -デフェンシン上昇のメカニズムは、2つのIBD疾患において違いがあるように思われた。血中HNP1-3レベルはCD群において末梢血中白血球数・好中球数と有意な相関関係を認めたが、UC群では相関関係を認めなかった。HNP合成は好中球系細胞に限られている。pro-HNPの大部分が骨髄中の好中球前駆細胞により処理され、それから末梢血好中球によって成熟型HNPに変換されている。HNP1-3は好中球で最も多く存在する抗菌ペプチドで、アズール顆粒の全蛋白含有量の30~50%を構成しており、微生物の非酸素依存性殺菌に寄与している。従って、CD群における血漿中 α -デフェンシン上昇は血中好中球から分泌されている可能性が考えられるが、HNP1-3は樹状細胞など他の細胞からも分泌されることも分かってきている。UC患者における腸上皮細胞よりHNP1-3上昇が起こっていることが分かってきており、最近、免疫組織化学法による検

討でリゾチームと同様に炎症性腸粘膜の腸上皮表面にHNP1-3強陽性を示すことが明らかになってきた。

CD患者において血漿中HNP1-3濃度は血清TNF- α 濃度、血清CRP値、さらにCDAIと有意な相関関係を認めた。血中HNP1-3レベルは、炎症反応の程度を反映して、CDの疾患活動性の**biomarker**となりうるかもしれない。HNPは、マクロファージ、樹状細胞およびTリンパ球のための強力なchemotaxinであることが分かってきている。HNPは上皮細胞に対してIL-8合成を刺激し、単球ではIL-1 β 分泌にも関与している。これらの α -デフェンシンにおける免疫調節機構はCDの病因にも関連している可能性がある。一方、UCにおいて α -デフェンシンはCAIまたはCRP値とは相関関係を認めなかったが、TNF- α レベルと相関関係を認めた。ヒト腸上皮由来CaCO2細胞を用いた実験ではTNF- α 、IL-1 β による刺激によって、HD-5、HD-6、HBD-1およびHBD-2の発現は誘導されていた。また、HBD-2~4の腸管における合成は、病原体やTNF- α を含む炎症性サイトカインによって起こるNF κ B活性化に依存している。HNPにおけるTNF- α の誘導効果は明らかになっていないが、こういった炎症性メディエーターが腸粘膜からの α -デフェンシン合成および血中への放出を促進しているかもしれない。

IBD患者において血清中HBD-2濃度はコントロール群と同等であった。さらに血中HBD-2濃度はIBD亜群の如何にかかわらず臨床的特徴と相関関係を認めなかった。ただし、UCにおいて炎症性腸粘膜の腸上皮でHBD-2の発現亢進が報告されている。したがってHBD-2はIBDでは主に腸管内に放出され、血中には放出されない可能性がある。

結論：

血中 α -デフェンシン濃度の上昇はIBDの病態に関与している可能性が示唆された。
血漿中HNP1-3濃度はCDの活動性の指標となる可能性があり、またCRPおよびTNF- α との関連性は、その炎症免疫反応に関与している可能性があると思われた。