

論文の内容の要旨

氏名：安 達 慶 太

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：炎症性腸疾患モデルにおける benzo[a]pyrene の炎症抑制効果

我が国において患者数の増加を認めている炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）は、欧米型の生活習慣の関与が考えられる原因不明の消化管の慢性炎症性疾患である。分子標的薬の開発により IBD の内科的治療の進歩が著しい一方で、いまだに治療抵抗を示す難治例や重症例も多い。近年、2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) など芳香族炭化水素受容体（aryl hydrocarbon receptor：AhR）リガンドの実験的大腸炎の抑制効果が注目されている。しかし、タバコ煙や加熱調理食品に含まれる生活環境因子であり AhR リガンドでもある benzo[a]pyrene (BaP) の大腸炎に及ぼす影響については明らかになっていない。BaP は、AhR によって誘導される酵素により、解毒または代謝活性化される。BaP の代謝活性化は、動脈硬化や脂肪肝の増悪などの種々の障害作用を引き起こすという、他の AhR リガンドとは異なる特性を有する。本研究では、dextran sodium sulfate (DSS) を用いた IBD モデルマウスを用いて、BaP の投与が大腸炎に及ぼす影響について検討した。

7 週齢の雄の C57BL/6 マウスに対し、5 日間の馴化後、3%DSS 含有滅菌水を 6 日間飲水させた後、DSS 非含有滅菌水に交換し 3 日後にサンプル回収を行った。BaP 含有飼料は馴化時より合計 14 日間摂取させた。連日、体重、摂水量および摂餌量を測定し、体重、便の性状、血便の有無により disease activity index (DAI) スコアを評価した。

DSS 投与により、体重、摂水量、摂餌量はいずれも減少したが、BaP によりそれらの症状が軽減した。DSS 投与群では、腸管の短縮および DAI スコアの上昇が有意に認められたが、BaP により有意に抑制された。組織学的検査による大腸の炎症スコア、血漿 interleukin-6 レベルにおいても、DSS 投与にて有意に高値を示したが、BaP により有意に抑制された。よって、BaP は DSS による大腸炎を抑制することが明らかになった。

研究結果は、生活環境因子 BaP の生体への作用が組織・疾患選択的であることを示している。大腸炎においては、BaP の代謝活性化よりも、解毒や炎症抑制作用が優位となる。BaP はその代謝活性化により、肺癌などの原因となり、また動脈硬化や脂肪肝などを増悪させるため、BaP の投与は現実的ではないが、毒性のない AhR リガンドは大腸炎の制御に期待できる。