

平成 22 年 2 月 24 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790504

研究課題名 (和文) クロウン病患者のマクロファージは脂質に過剰応答するか？

研究課題名 (英文) Is monocytes from Crohn's disease patients hyper-activated by fatty acid?

研究代表者 鳥巢 剛弘 (Torisu Takehiro)

九州歯科大学 歯学部 助教

研究者番号：30453228

研究成果の概要 (和文)：

「クロウン病のマクロファージは脂質に過剰応答する」という仮説の元研究を遂行した。クロウン病患者および健常者からマクロファージを単離し、脂肪酸で刺激し、培養上清中に分泌されたサイトカイン測定を行った。オレイン酸、リノール酸の刺激によりサイトカイン産生もクロウン病患者では亢進していた。抑制型マクロファージのマーカーである CD163 の発現がクロウン病患者で低値であった。またクロウン病で可溶性 CD163 は高値で病勢に相関していた。これらの結果からクロウン病患者では血清中因子により、単球・マクロファージが炎症生じやすく分化しているので、脂質に対しても過剰応答すると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

Our hypothesis is "Macrophages from Crohn's disease (CD) patients are hyper-activated by fatty acid". We collected macrophages from CD patients and healthy controls. These cells were stimulated by fatty acid. And then we measured the cytokines in culture medium. These cytokines were up-regulated in macrophage from CD patients than healthy control. Because CD163 is recently used as a marker for anti-inflammatory macrophage, we measure CD163 of macrophage in CD patients. CD163 from CD patients were up-regulated than healthy controls. Soluble CD163 which can measure by ELISA also increased in plasma from CD patients. Soluble CD163 was correlated with disease activity. The conclusion of this study is as follow. Because there is difference of some modulators such as cytokines in serum between CD patients and controls, the differentiation of macrophages are also different between CD patients and controls. These inflammatory macrophages in CD patients are hyper-activated by fatty acid.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
H20 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
H21 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：消化器内科学

キーワード：下部消化管、クローン病

1. 研究開始当初の背景

クローン病は難治性で原因不明の炎症性腸疾患である。何らかの遺伝子要因に腸内細菌や食生活などの腸内環境因子により発症にいたると考えられている。食生活の中では脂質が注目されており、脂質の少ない栄養療法に緩解維持効果があることや、食生活の西洋化に伴いクローン病の増加していることが知られている。

2. 研究の目的

クローン病患者のマクロファージは脂質に過剰応答するか？その原因は？を検討すること。

3. 研究の方法

(1)クローン病および健常コントロールの血球を末梢血から採取し炎症を惹起すると考えられている ω 9のオレイン酸、 ω 6のリノール酸、炎症を抑制すると考えられている ω 3のリノレイン酸、また近年健康への影響が懸念されているトランス脂肪酸であるエライジン酸により刺激を加え、上清のTNF α 、IL23、IL-10などのサイトカインをELISA法で測定した。

(2)クローン病および健常コントロールの末梢血の単球・マクロファージの分化マーカーとしてCD163、活性化マーカーとしてCD80、CD86をフローサイトメトリーにて測定した。

(3)クローン病および健常コントロールの血漿中の可溶性CD163をELISA法で測定し、クローン病の活動性や、病変部位、病歴、治療歴、性別や年齢などの患者背景との相関を検討した。

(4)ヒト単球をクローン病患者血清とコントロール血清下で培養し単球のCD163の発現を検討した。

4. 研究成果

(1)マクロファージをオレイン酸、リノール酸で刺激したところTNF α 、IL23、IL-10のいずれもCD患者の培養上清で亢進していた。リノレイン酸、エライジン酸ではいずれのサイトカインも検出されなかった(図1)。

(2)マクロファージの表面マーカーのうち活性化マーカーには違いがなかったが、抑制型マクロファージの分化マーカーであるCD163がCD患者で低下していた。

(3)可溶性CD163がCD患者で亢進していた。また病勢と相関が見られた(図2)。ほかの病変部位や性別、年齢、現在の治療法には相関がなかった。抗TNF α 製剤で加療後、病勢が

改善するためか可溶性CD163は速やかに低下した。

(4)クローン病患者の血清で培養した血球はコントロールの血清で培養したものに比べCD163が低下していた(図3)。この結果によりマクロファージそのものではなく、血清に含まれる因子によりマクロファージの分化が異なっていることが示唆された。

図1

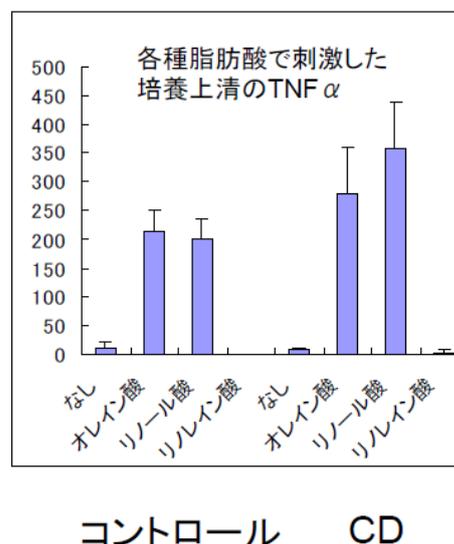


図2

血漿sCD163値とクローン病の病勢(CDAI)の相関図

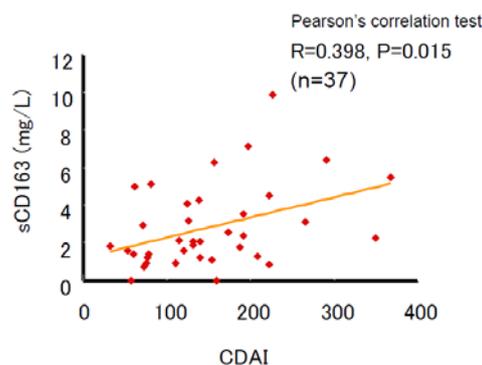
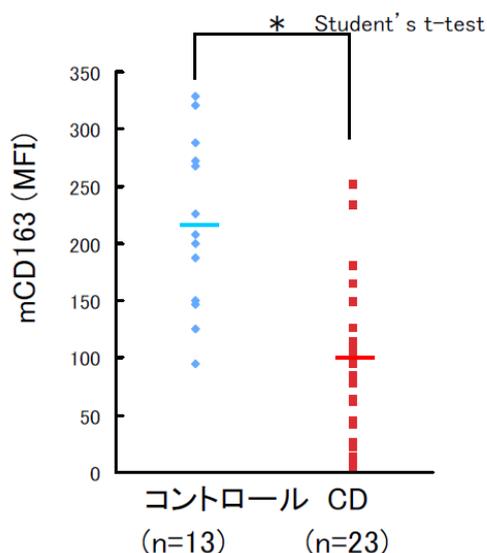


図 3

単球をクローン病患者血清とコントロール血清で培養した際の単球上のCD163



これらの結果をまとめると、クローン病患者の血清成分には単球を炎症抑制型 (CD163 陽性) から炎症亢進型 (CD163 陰性) に分化を変える因子が存在する。そのため単球・マクロファージの分化が違い、クローン病患者では炎症抑制型マクロファージが少ないために脂質や他の刺激に過剰応答し TNF α を含む様々なサイトカイン産生が亢進していると考えられた。また可溶性 CD163 は病勢と相関しているため病勢の把握に有用であろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Torisu T*, Takata Y, Ansai T, Matsumoto T, Sonoki K, Soh I, Awano S, Yoshida A, Hamasaki T, Kagiya S, Nakamichi I, Ohsumi T, Toyoshima K, Nishihara T, Iida M, Takehara T. Possible association of atrophic gastritis and arterial stiffness in the healthy middle-aged Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2009 ;16(5):691-697 査読あり

2. Torisu T*, Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Sonoki K, Kagiya S, Nakamichi I, Yoshida A, Hamasaki T, Matsumoto T, Iida M and Takehara T. IgA level is associated with risk for mortality in 80-year old population *Gerontology* 2009;

55(2): 179-185 査読あり

3. Torisu T*, Matsumoto T, Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Nakamichi I, Kagiya S, Sonoki K, Yoshida A, Hamasaki T, Iida M, and Takehara T. Atrophic gastritis, but not antibody to *Helicobacter pylori*, is associated with body mass index in Japanese population. *J Gastroenterol* 2008; 43(10):762-6 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

1. 鳥巢 剛弘 松本 主之 藤岡 審、飯田 三雄、抗TNF α 製剤のFc γ レセプターを介したヒト血球との結合能の相違。第 6 回日本消化管学会総会、2010 年 2 月 19 日、福岡

2. 鳥巢 剛弘 松本 主之 江崎 幹宏、小川紘太郎、鳥巢 久美子、飯田 三雄。Plasma Soluble CD163 May Be Representative of Clinical Activity in Crohn's Disease, Korea-Japan IBD symposium. 2010 年 1 月 23 日、東京。

3. 鳥巢 剛弘 松本 主之 飯田 三雄、クローン病における可溶性CD163 の有用性の検討。2009 年 10 月 15 日、第 51 回日本消化器病大会 (JDDW2009) 京都

4. 鳥巢 剛弘 松本 主之 飯田 三雄、マウス肝炎モデルにおいて肝細胞のSOCS1 は防御的に機能する。第 50 回日本消化器病大会 (JDDW 2008)、2008 年 10 月 1 日-4 日、東京。

5. 鳥巢 剛弘、松本 主之、飯田 三雄：萎縮性胃炎がBMIと動脈硬化に与える影響、第 94 回日本消化器病総会、平成 20 年 5 月 8 日～5 月 10 日 福岡。

6. 小川紘太郎、松本主之、江崎幹宏、鳥巢剛弘、中村昌太郎、古賀秀樹、矢田親一朗、森山智彦、飯田三雄。Infliximab維持投与中のCrohn病患者における血中サイトカインに関する検討第 94 回日本消化器病総会、平成 20 年 5 月 8 日～5 月 10 日 福岡。

7. 鳥巢 剛弘、松本 主之、飯田 三雄：クローン病患者のマクロファージは脂質に過剰応答する。第 94 回日本消化器病総会、平成 20 年 5 月 8 日～5 月 10 日、福岡。

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者
鳥巢 剛弘 (Torisu Takehiro)

研究者番号 : 30453228

(2) 研究分担者
()

研究者番号 :

(3) 連携研究者
()