

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861205

研究課題名(和文) 光線照射による新規炎症性腸疾患治療法の開発

研究課題名(英文) Development of the new therapy using the ray radiation on inflammatory bowel disease

研究代表者

平塚 孝宏 (Hiratsuka, Takahiro)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：20600886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：LED光線の2.5%デキストラン硫酸ナトリウム誘導大腸炎マウスへの体表面照射は、大腸炎のdisease activity index scoreを有意に低下させ、大腸長の短縮を有意に減少させた。一方照射マウス中の脾臓中リンパ球マーカー(CD4, CD8, B220, Foxp3)への有意な変化を認めなかった。ある波長のLED光線波長(特許出願中)は大腸炎改善効果を有する。さらなる機序・至適条件の探索により、炎症性腸疾患の新規治療法となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The body surface radiation to the 2.5% dextran sulfate sodium - induced colitis mouse of LED rays significantly reduced disease activity index score of the colitis and significantly decreased shortening of the length of large intestine. Whereas the significant change of the lymphocytes marker (CD4, CD8, B220, Foxp3) in murine spleen irradiated with LED rays was not found. The LED rays wavelength (patent pending) of a certain wavelength has a colitis improvement effect. A search of the further mechanism, optimal condition may lead to new therapy for inflammatory bowel disease.

研究分野：医歯薬学

キーワード：LED光線 光線療法 DSS誘導大腸炎 disease activity index

1. 研究開始当初の背景

近年、低日照地域において、炎症性腸疾患、癌、自己免疫疾患の有病率が高いと報告されるようになり、太陽光線とこれらの疾患との関連性が注目されている (Aliment Pharmacol Ther, 2011)。

光線療法は、かねてより抗炎症効果、疼痛緩和作用、黄疸軽減作用など、さまざまな効果が知られており、皮膚疾患、新生児黄疸などに臨床応用されてきた。炎症性腸疾患に対しても、photopheresis と呼ばれる、体外に取り出した血液に光線を照射することにより、免疫担当細胞に抗炎症効果を惹起させ、これを体内に戻して腸炎を抑制するという治療法が有効とされている (Inflamm Bowel Dis. 2012)。

しかしながら、身体に直接光を当てることによって炎症性腸疾患が改善されるという報告は、われわれの検索する限り皆無である。

今回われわれのグループでは、太陽光に近いスペクトルのキセノンランプを非アルコール性脂肪性肝炎モデルマウスに照射することにより、これを改善することを発見した (J Hepatorol, 2011)。

この発見の重要性は、これまで光線療法が皮膚疾患など体表面の局所疾患に対する治療効果が主であったのに対して、腹腔内臓器疾患に対しても有効であることを示した点にある。さらに今回われわれは、炎症性腸疾患の動物モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム誘導性大腸炎マウスに対し、太陽光に近いスペクトルのキセノンランプを照射したところ、驚くべきことに大腸炎を改善した。光線照射は図1, 2, 3のごとく、病理組織学的検査、臨床症状に加え、血清中の各種炎症性サイトカイン (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17) の抑制効果、抗炎症サイトカイン IL-10 の増加作用も認められた。

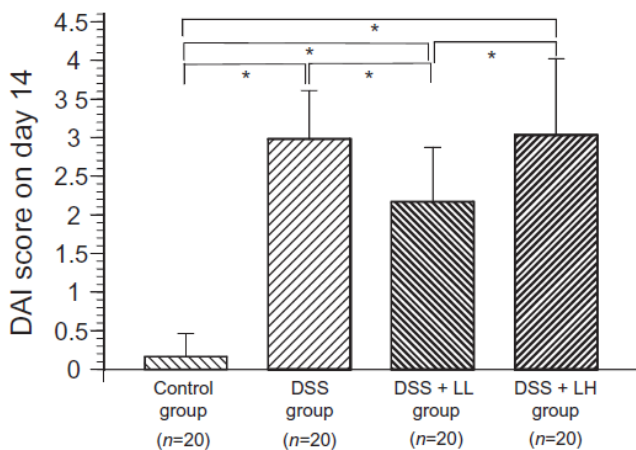


図1. Disease activity index score. DSS; デキストラン硫酸ナトリウム、LL; 低照度疑似太陽光線、LH; 高照度疑似太陽光線 \*P<0.05

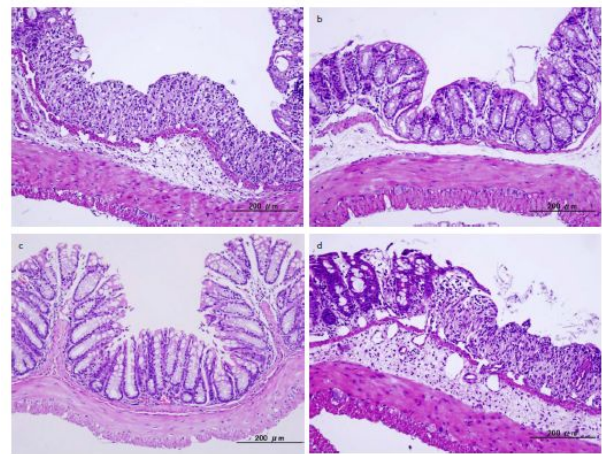


図2. 大腸の病理組織学的所見 (HE 染色) a デキストラン硫酸ナトリウム + 通常光, b デキストラン硫酸ナトリウム + 低照度疑似太陽光線照射, c 通常光, d デキストラン硫酸ナトリウム + 高照度光線照射

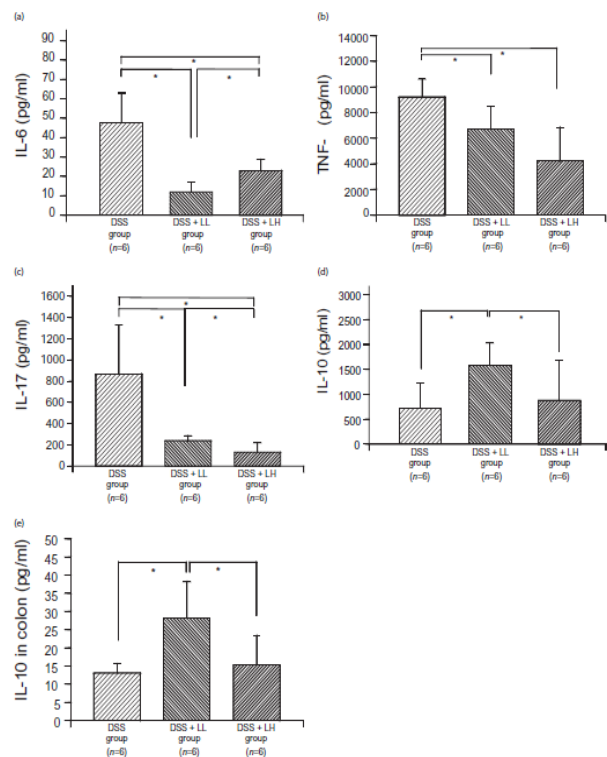


図3. 血清 IL-6, IL17, IL-10, TNF- $\alpha$  の濃度及び大腸 IL-10 濃度 \*P<0.05

光線が全身におよぼす影響については不明な点が多いが、これらの結果は体表面への光線照射が腹腔内臓器の炎症を抑制できることを示唆している。

われわれはこれらの発見が光線照射を用いた炎症性腸疾患の新規再発予防法開発につながることを確信した。

## 2. 研究の目的

現在、炎症性腸疾患に対する治療は、その詳細なメカニズムが未だ不明であるがゆえ、根本的治療法はなく、長期化しやすく副作用も少なくない。

さらに患者数は世界中で増加傾向にあるため、炎症性腸疾患に対する新規治療の開発は急務である。

今回われわれは、太陽光に一番近いといわれているキセノンランプをマウスデキストラン硫酸ナトリウム大腸炎モデルに全身照射を行い、臨床症状および病理組織学的所見において大腸炎が改善されることを発見した(論文投稿中)。

今回、抗炎症効果を示し、体表面からの光線照射による簡便で副作用のない新規炎症性腸疾患治療法の開発を行う。

## 3. 研究の方法

今回マウスの実験的大腸炎を改善したキセノンランプには、様々な波長の光が含まれる。いずれも生体に与える影響が異なるため、まずどの種の光線が、どの程度の強さで大腸炎の改善効果に大きな役割を果たしているのかを特定する。その上で毒性や副作用を検討する。

また、これまで血液細胞に対する光線照射の効果が知られているので、照射前後の血液細胞の遺伝子発現を解析して、発現変化する遺伝子と血液細胞を特定する。

## 4. 研究成果

大腸重量；非光線照射群のマウスと比較し、ある可視光線照射群の平均大腸重量は重い結果であったが有意差を認めなかった。大腸長；非光線照射群のマウスと比較し平均大腸長は有意差をもって長い結果であった。

disease activity index；ある可視光線照射群照射後 3 日目、4 日目の disease activity index は非光線照射群と比較し有意に低下した。

病理組織所見；非光線照射群のマウスと比較し有意差を認めなかった。

マウスの脾臓中のリンパ球数、CD69；非光線照射群のマウスと比較し有意差を認めなかった。

大腸中サイトカイン(IL-6, IL-10)；非光線照射群のマウスと比較し、ある可視光線照射群の大腸組織中の IL-10 濃度は高い結果であったが有意差を認めなかった。各郡における大腸組織中 IL-6 濃度に差は認め

なかった。

## 【考察】

可視波長の LED 光線照射は、2.5%デキストラン硫酸ナトリウム誘導大腸炎マウスの disease activity index score、大腸長の短縮を有意に減少させたことより、大腸炎改善効果があると考えられる。

しかしながら、脾臓中リンパ球マーカー(CD4, CD8, B220, Foxp3)測定や血清中の炎症性サイトカインへの有意な変化は捉えられなかった。

## 【意義】

ある波長の LED 光線波長(特許出願中)の機序はいまだ不明であるが、大腸炎改善効果を有する。さらなる機序・至適条件の探索により、炎症性腸疾患の新規治療法となる可能性がある。

## 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 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

圓福真一郎 他  
炎症性腸疾患に対する光線治療法の開発  
第 1 回大分大学医工連携セミナー  
2014 年 6 月 20 日  
ホルトホール大分(大分県大分市)

圓福真一郎、平塚孝宏、二日市琢良 他  
Dextran sulfate sodium(DSS 誘発性大腸炎モデルマウスに対する光線療法の有効性)  
第 43 回日本創傷治療学会  
2013 年 4 月 14 日~2013 年 4 月 15 日  
別府湾ロイヤルホテル(大分県別府市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 1 件)

名称：光線照射治療装置  
発明者：北野正剛、猪股雅史、平塚孝宏、山岡吉生、小林隆志、小山淑正、首藤孝司、日浦昭二、林田辰徳  
権利者：国立大学法人大分大学  
種類：特許  
番号：特願 2016 - 51632  
出願年月日：2016 年 3 月 15 日  
国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平塚 孝宏 (HIRATSUKA, Takahiro)

大分大学・医学部・助教

研究者番号：20600886

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：