

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：37104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2012

課題番号：23790824

研究課題名（和文）粘膜再生を目的とした新しい白血球除去療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a new leukocyteapheresis for mucosal healing

研究代表者

山崎 博 (YAMASAKI HIROSHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：20529565

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、白血球除去療法(LCAP)作用メカニズムの解明と LCAP の作用機序に関わるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の治療応用の可能性について検討を行うことである。実験の結果、LCAP の抗炎症作用、骨髄細胞の動員による組織再生、腸管血流増加作用は、CGRP の誘導に依存していることが示唆された。また CGRP は、IBD の治療標的の可能性が考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to address whether the action of LCAP depends on CGRP induction. The result was that the tissue repair and anti-inflammatory actions of LCAP are associated with its induction of CGRP. CGRP is an attractive, novel therapeutic target for the treatment of IBD patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：炎症性腸疾患，白血球除去療法，神経ペプチド

1. 研究開始当初の背景

LCAP は日本発の治療法で、従来の薬物療法とは全くことなるコンセプトの治療法であり副作用もほとんどなく IBD の治療として広く用いられている。しかし作用機序には不明な点も多い。

2. 研究の目的

本研究は、以下のことを検討することが目的である。

(1) LCAP の作用機序に関わる CGRP 自体の治療応用の可能性。

(2) LCAP に対して CGRP あるいは EPC を

併用して従来よりさらに有効な治療にするための研究基盤の確立。

(3) LCAP 作用メカニズムの解析による炎症性腸疾患(IBD)の病態の解明。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、CGRP を正常ラットやマウス、腸炎モデルラットやマウスに投与し、その生理機能や炎症に対する効果を検討する。

(2) LCAP に対して CGRP あるいは EPC を用いて従来よりさらに効果の高い治療にするための研究基盤の確立。

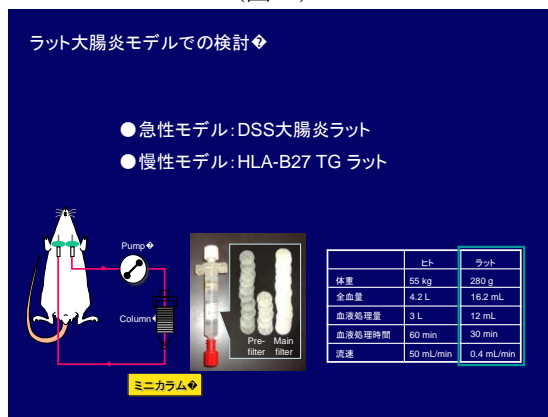
(3) CGRP の効果があり、LCAP との比較実験と同等ならば、その治療について人への臨床応用も視野にいれつつ基礎検討を重ねていく。

4. 研究成果

LCAP の作用機序については不明な点が多い。本研究の最終目的は、LCAP 作用メカニズムの解析による IBD の病態の解明と LCAP の作用機序に関わる CGRP 自体の治療応用の可能性について検討を行うことである。

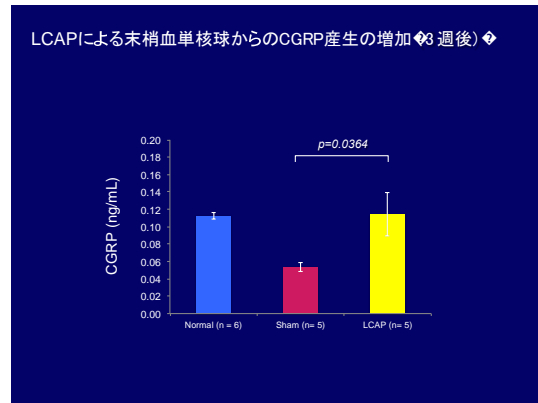
最初に、LCAP の治療効果発現における CGRP の意義を検討した(図 1)。

(図 1)



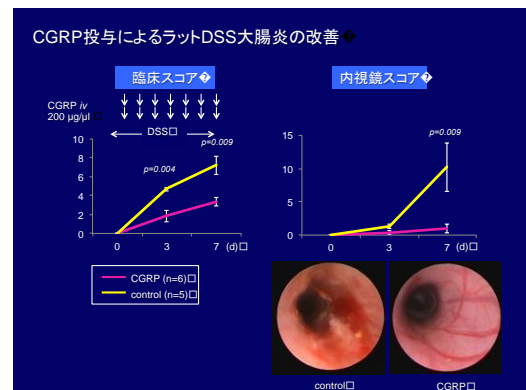
初年度は、HLA-B27 transgenic rat に週 1 回計 3 回 LCAP を施行し、臨床スコア、内視鏡スコア、骨髄細胞動員、腸管粘膜血流を Sham カラム群と比較した。CGRP とその受容体である RAMP1、CRLR の組織中 mRNA 発現を real time-PCR 法により測定した。LCAP 施行時に CGRP 拮抗剤を経静脈投与し LCAP の効果に及ぼす影響を検討した。

その結果、HLA-B27 transgenic rat に LCAP を施行すると、Sham 群に比べ臨床スコア、内視鏡スコア、骨髄細胞の誘導、腸粘膜血流の改善、末梢血単核球からの CGRP 生産の増加(図 2)、CGRP mRNA 発現の増加を認めた。RAMP1、CRLR mRNA 発現には変化を認めなかった。LCAP の作用は CGRP 拮抗剤の前投与によって抑制されたことが確認できた。



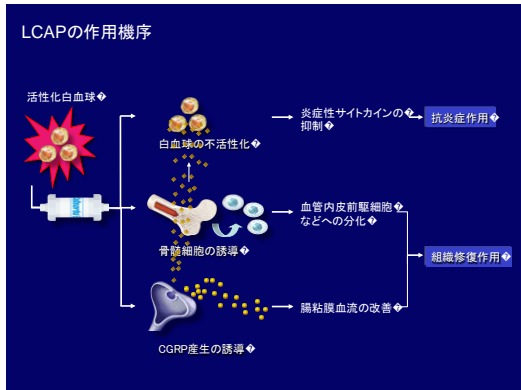
(図 2)

次年度は、DSS 大腸炎ラットに CGRP を 7 日間経静脈投与し、臨床スコア、内視鏡スコア、炎症性サイトカイン、骨髄細胞動員、腸管粘膜血流の変化を control 群と比較した。その結果、DSS 大腸炎モデルに CGRP を投与すると、Control 群に比べ臨床スコアの改善(図 3)、内視鏡スコアの改善(図 3)、炎症性サイトカインの抑制、骨髄細胞の誘導、腸粘膜血流の改善を認めた。



(図 3)

LCAP の組織修復作用および抗炎症作用は、CGRP の誘導に依存していることが示唆された(図 4)。またこれらの検討により CGRP は、抗炎症作用、骨髄細胞の動員による組織再生、腸管血 流増加作用に関与することが示唆され、IBD の治療標的の可能性が考えられた。



(図 4)

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 4 件)

- ① 発表者名 山崎 博、発表標題 Action of leukocytapheresis is associated with calcitonin gene-related peptide induction in Colitis Models 学会名 8th Congress of ECCO、発表年月日 2013年02月15日~2013年02月15日、発表場所 Vienna, Austria.
- ② 発表者名 山崎 博、発表標題 Leukocytapheresis enhances colonic blood flow through the up-regulation of CGRP production in the rat colitis model. 学会名 Digestive Disease Week 2012、発表年月日 2012年05月21日~2012年05月21日、発表場所 San Diego, USA.
- ③ 発表者名 光山 慶一、発表標題 セルソーバ EX による白血球除去療法 (LCAP)の作用機序 学会名 セルソーバ E 発売 10 周年記念講演会(招待講演)、発表年月日 2011年12月17日、発表場所 福岡
- ④ 発表者名 山崎 博、発表標題 ラット慢性腸炎モデルを用いた白血球除去療法 (LCAP) の効果と作用機序の検討 学会名 消化器病学会総会、発表年月日 2011年5月13日、発表場所 東京

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○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

山崎 博 (YAMASAKI HIROSHI)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：20529565

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：