

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書（平成 26 年度～平成 28 年度）

マウスモデルを使用した腸炎における青黛の炎症修飾機序についての研究

研究分担者 吉田優 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 准教授

研究要旨： 青黛は、中国で抗炎症薬として使用される漢方薬で、潰瘍性大腸炎にも効果があると言われている。しかし、このような漢方薬が将来的に治療指針に組み込まれるためには、基礎研究によるエビデンスの蓄積と、臨床試験実施を通過しなければならない。そこで本研究では、複数の腸炎モデルマウスを使用し、青黛の生体における効果とその機序の究明を試みた。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎で有効例があるとされる青黛は、日本でも一部の医師が使用しており、2013 年にはその効果が論文発表された (Suzuki et al., *World J Gastroenterol* 2013)。ヒドロキシラジカル除去作用がその一機序であることが示唆されているが、免疫学的作用等の検討は無く、炎症性腸疾患の多様な病態を考慮すると、使用対象を誤れば有害事象を引き起こす危険性もある。本研究では青黛の生体における免疫学的側面に着目した効果検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

腸炎のマウスモデルは多数存在しておりその発症機序・病態は様々であるため、本研究では下記に示す 3 つのモデルを使用した。

オキサゾロン (OXZ) 腸炎モデル IL-10^{-/-}マウス デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 腸炎モデル

腸炎を誘発 / 自然発症したマウスに青黛を経口投与し、腸炎の増悪・減弱が観察されるか検討した。

(倫理面への配慮)

神戸大学動物倫理委員会および、遺伝子組み換え実験安全委員会の承認を得た上、「神戸大学動物実験実施規則」ならびに「神戸大学

遺伝子組み換え実験実施規則」を遵守し動物愛護の精神を持って研究が遂行された。

C. 研究結果

我々の予測に反し、[○] のマウスモデルではコントロール群と比して腸炎レベルに変化を認めなかった。[○] のモデルにおいては明らかな炎症の増悪が観察された。特記すべきは、[○] のモデルでは IL-4、IL-13 が病態に重要とされているが、これらは上昇ではなく低下傾向を示していた。

D. 考察

あくまで動物モデルの結果のため、本結果から青黛がヒト潰瘍性大腸炎を増悪するとは全く言えない。むしろ IL-13 については潰瘍性大腸炎患者で上昇することが知られており、青黛が IL-13 の低下を介して炎症を改善させる可能性はあるものと考えられる。しかし、状況によっては炎症を増悪させる危険性が示唆されたことから、その機序など、更なる検討が必要と考えられる。

E. 結論

青黛は、動物モデルでは明らかな腸炎抑制作用を認めなかった。しかしサイトカインのプロファイルからは、潰瘍性大腸炎に効果を有する可能性は否定できない。本結果は、病態

によっては炎症を増悪させる可能性を示唆しており、更なる慎重な検討が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未発表

2. 学会発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし