



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the pro-inflammatory cytokine expression profile in dogs with inflammatory bowel disease [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	田村, 悠
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11280号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56199
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yu_Tamura_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：田村 悠

審査委員	主査	教授	滝口	満喜
	副査	教授	昆	泰寛
	副査	教授	大橋	和彦
	副査	准教授	山崎	真大

学位論文題名

Study on the pro-inflammatory cytokine expression profile in dogs with inflammatory bowel disease

（犬の炎症性腸疾患における炎症性サイトカイン発現解析に関する研究）

犬の炎症性腸疾患（IBD）は慢性の消化器症状を示す原因不明で難治性の疾患群である。小腸性に起こるリンパ球形質細胞性腸炎（LPE）と大腸性に起こるリンパ球形質細胞性結腸炎（LPC）が最も一般的な病型である。LPE と LPC の診断は、除外診断により他の疾患を除外し、病変部の病理組織検査によりリンパ球と形質細胞の浸潤が粘膜に認められたものとされる。一方で、炎症性結直腸ポリープ（ICRPs）は近年国内のミニチュア・ダックスフンドで主に認識されてきている結直腸の炎症性疾患である。内視鏡像では多発性の小ポリープと内腔を占拠するような孤立性の大ポリープとに分けられ、病理組織学的には多数の好中球とマクロファージの浸潤が認められる。病因は不明であるが、免疫抑制療法には反応を示すことから、犬の IBD の新たな病型ではないかと考えられてきている。犬の IBD の病因に関して、管腔内に存在する常在細菌叢などの刺激に対する粘膜免疫の破綻が重要な役割を担っていると考えられている。

人の IBD であるクローン病（CD）と潰瘍性大腸炎（UC）の病態生理には、腸管の免疫抑制の破綻が中心的な役割を担っている。CD と UC の両疾患において、炎症部位における炎症性サイトカイン（IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-8、IL-12p35、IL-12/23p40 及び IL-23p19）は健常者に比べて有意に増加しており、病態形成に重要な役割を担っている。一方で、犬においては LPE と LPC では炎症性サイトカインの発現解析を行った報告はあるものの、その数は少なく、一貫した見解は得られていない。また、ICRPs に関しては今までに炎症性サイトカインの発現解析を行った報告はない。

そこで本研究の目的は、犬の LPE、LPC 及び ICRPs における炎症性サイトカインの発現を解析することである。

第 1 章では、定量リアルタイム PCR 法を用いて LPE と LPC の腸管粘膜における炎症性サイトカインの遺伝子発現解析を行った。その結果、LPE では TNF- α 、IL-12p35、IL-12/23p40 及び IL-23p19 遺伝子発現量が健常犬に比べて有意に減少しており、LPC では IL-23p19 遺伝子発現量のみが健常犬に比べて有意に上昇していた。これらのことより、炎症性サイトカインの発現量は LPE と LPC の病態形成に深く関与していない可能性が示唆された。

第 2 章では、定量リアルタイム PCR 法を用いて ICRPs の小ポリープと大ポリープ病変部における炎症性サイトカインの遺伝子発現解析を行った。その結果、大ポリープでは測定した全ての炎症性サイトカイン遺伝子発現量が健常犬に比べて有意に上昇しており、小ポリープでは IL-1 β 、IL-6、IL-8 及び IL-12p35 遺伝子発現量が健常犬に比べて有意に上昇していた。中でも、IL-8 遺伝子発現量が顕著に上昇していたため、ELISA 法を用いて IL-8 蛋白質量を定量した。IL-8 蛋白質は ICRPs の血中と病変部の両方において健常犬と比べて有意に上昇していることが明らかになった。そこで、IL-8 産生細胞を特定するために免疫組織化学染色を行ったところ、IL-8 陽性細胞はマクロファージに特異的なマーカーである Iba1 陽性細胞と共染色されることが明らかとなり、その陽性細胞数は健常結腸組織、小ポリープ、大ポリープの順に増加していることが示された。これらのことより、ICRPs の病態形成にはマクロファージから産生される IL-8 が重要である可能性が考えられた。

本研究により、犬の LPE 及び LPC と ICRPs では病変部における炎症性サイトカインの発現動態が異なることが明らかとなった。LPE と LPC では、病変部における炎症性サイトカインの発現上昇はほぼ認められず、人の IBD とは病態が異なる可能性が示された。一方、ICRPs では病変部における炎症性サイトカインの発現量は上昇しており、特に顕著に上昇していた IL-8 はマクロファージから産生されている可能性が示され、ICRPs の病態形成に深く関わっていることが考えられた。

本研究の成果は、犬の IBD の病態生理の解明に寄与するものと考えられる。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者田村 悠氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。