

学 位 論 文 要 旨

氏 名 香 渡 優



論 文 題 目

「薬剤起因性消化管粘膜傷害における
粘膜損傷および防御関連因子の動態に関する研究」

Study on mucosal damage and defense related factors
in drug-induced gastrointestinal mucosal injury

指 導 教 授 承 認 印

小泉和太郎



薬剤起因性消化管粘膜傷害における 粘膜損傷および防御関連因子の動態に関する研究

香 渡 優

近年の癌治療において化学療法の進歩が目覚ましく、癌の種類やステージ（病期）によっては外科的治療と変わらない効果が認められおり、外科的処置、放射線療法と化学療法の併用により、治療成績は格段に上がっている。一方で、抗癌剤は吐き気・嘔吐を伴う腸管粘膜傷害が副作用として大きな問題となっている。この副作用が患者の QOL を著しく低下させることが問題視されるようになり、その対策が急務になっている。

このように、薬剤による消化管傷害は多岐に渡り、一貫した治療法がないのが現状であることから、本研究では、粘膜防御の観点から粘膜傷害に対する基礎的知見を積み上げることを目標とした。

本研究においてまず消化管の栄養素吸収機能に着目し、特に、必須アミノ酸を含む広範で非選択的なアミノ酸を輸送する栄養吸収にとって重要な消化管トランスポーターである LAT (L-type amino acid transporter) の病態依存的な発現変動を検証した。抗腫瘍剤（フルオロウラシル; 5-FU）により抗癌剤起因性腸管粘膜傷害モデルマウスを作成し、粘膜炎の重篤度と LAT 発現を評価・比較検討した。

その結果、5-FU 投与により、小腸長および絨毛高の短縮が見られ、組織学的変化を伴う小腸粘膜損傷が観察された。5-FU の持続的な粘膜傷害により PAS 陽性細胞の減少が見られ、上皮細胞の防御的機能の低下が想定された。5-FU 投与により、パイエル板数および浸潤細胞数の増加に加え、IL-1 β 、IL-6、TNF- α の mRNA 発現上昇が見られたことから、炎症性サイトカイン産生を伴う免疫応答の亢進が示唆された。

また、小腸組織における LAT1,2 の mRNA およびタンパク質発現を検討したところ、LAT1 発現は、5-FU 投与後に有意に増加し、一方で、LAT2 発現は低下するといった相反する結果が得られた。この LAT1 の発現上昇については二つの解釈ができる。

一つは、侵襲を受けた粘膜が、傷口を修復するために、LAT1 を介する各種アミノ酸を必要としている結果と考える。その場合、不足のアミノ酸を補ってやれば、LAT1 を高発現させて取り込みを促す必要が無くなり、結果として LAT1 は発現誘導されないと考えることができる。しかしながら、本研究は 5-FU の連続投与による傷害モデルであり、この発現が修復過程のイベントとして生じたとは考えにくい。加えて、通常餌を制限無く与えていた状態での飼育であったため、摂餌量が減少したとはいえ、必須アミノ酸が極めて不足した状態であったとは言い難い。

2つ目として、炎症反応が LAT1 発現を上昇させるといった機序であり、我々は後者を支持する。なぜなら、IL-1 β などの炎症性サイトカインの発現は小腸後部にいくにつれて顕著となり、LAT1 発現上昇も同様の傾向を示したことから、LAT1 発現は、粘膜傷害の程度、すなわち炎症の程度と相関関係にあると判断できるからである。ただ、サイトカインが傷害部位に適度に産生され作用することは、組織修復には不可欠であり、本モデルのような継続的な軽度侵襲状態が、既に浸潤しているリンパ球などを活性化して組織修復を促すといったことも考慮すると、LAT1 誘導はそれに付随した現象と考えることもできる。つまり、粘膜障害を生じた生体の免疫応答として、生体はその時おかれている状態で必要なアミノ酸を選択し、その吸収量を調整している可能性も示唆していると考えられる。どちらにせよ、LAT1 発現上昇かつ LAT2 発現低下は、抗癌剤起因性消化管粘膜傷害時に生じた現象であり、LAT1 が消化管傷害の指標となる可能性を提案する。

癌の原因として、遺伝的原因、食生活などの生活習慣、ホルモンの暴露などによる化学的環境、局所での持続的な炎症があげられる。LAT1 は癌の発生機序にも深く関わりがあり、各種癌において LAT1 が発現上昇し、癌マーカーとなる可能性が示唆されている。今回の結果より、癌の前段階の一つとも考えられる炎症部位でも LAT1 が発現上昇することが考えられ、LAT1 は消化管炎症のマーカーとなる可能性があることを示唆しており、炎症から発癌に至るメカニズム解明や前癌病変の状態での早期発見の為に LAT1 が有用である可能性が考えられた。最後に、本実験の結果は、粘膜傷害時の体内のアミノ酸バランスの変化が想定されるものであり、この偏(かたよ)りは、

粘膜治癒に必要とされるアミノ酸を優先的に取り込むということを意味している。従って、本研究が臨床現場において、粘膜治癒のために必要なアミノ酸を考慮し優先的に投与するといった、より進んだ栄養療法を実践するための一助となるものと考えられる。