

論文内容要旨

報告番号	甲 栄 第 242 号	氏名	杉原 康平
題 目	Dietary phosphate exacerbates intestinal inflammation in experimental colitis. (食餌性リンは大腸炎モデル動物の病態を悪化させる)		
<p>潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患 (IBD) は、根治療法がなく再燃と寛解を繰り返す難治性の疾患である。IBD の発症および再燃には食事が大きく影響し、特にファストフードや加工肉の摂取が、IBD の再燃に関わることが明らかにされている。これらの食品には脂質が多く含まれており、脂質の過剰摂取が病態悪化の要因と考えられているが、脂質の他に食品添加物としてリンも多量に含まれている。リンは生体にとって必須のミネラルであるが、リン酸塩が食品添加物として加工食品に広く用いられていることから、リンの過剰摂取が問題視されている。このリンの過剰摂取は、酸化ストレスや炎症を介し、血管内皮障害や異所性石灰化に関わることが報告されているが、炎症性腸疾患の病態に及ぼす影響は不明である。本研究では、リンの過剰摂取が炎症性腸疾患の病態に及ぼす影響について、大腸炎モデル動物を用いて検討した。</p> <p>7 週齢の雄性 SD ラットにリン含量の異なる食事 (Pi : 0.5%、1.0%、1.5%) を 14 日間与え、後半の 7 日間に 2.5% のデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与し大腸炎を誘発させた。DSS 投与期間中は、体重および便の状態を毎日観察し、体重減少、便の性状および出血を指標とした Disease activity index (DAI) スコアを算出した。DSS 投与後 7 日目に解剖を実施し、結腸の病理学的所見、炎症性サイトカインの mRNA 発現、NF-κB の活性を評価した。また、マクロファージ様細胞株である RAW264.7 細胞を用いて、高リン負荷がマクロファージの活性化に及ぼす影響を検討した。</p> <p>まず、リン摂取量が大腸炎の臨床症状に及ぼす影響を DAI スコアで評価した結果、0.5% および 1.0% のリン投与群に比し 1.5% のリン投与群で有意に高値を示し、高リン食摂取により大腸炎の症状が悪化することが示された。また、結腸の HE 染色により、リン摂取量が増加するにつれて陰窩の損失およびリンパ球の浸潤などの増悪がみられ、1.5% のリン投与群で最も大腸炎の重症度が高いことが示された。さらに、好中球浸潤マーカーである MPO 活性および炎症性サイトカインの mRNA 発現は、リン摂取量依存的に有意に上昇した。ゲルシフトアッセイにより炎症性サイトカイン発現を調節する NF-κB の活性を評価した結果、リン摂取量依存的に NF-κB 活性が上昇していることが示された。さらに、RAW264.7 細胞を用いて、高リン負荷が炎症性サイトカインの発現に及ぼす影響を検討した結果、高リン負荷は NF-κB の活性化を介して、炎症性サイトカインの発現を上昇させることが示された。さらに、炎症性サイトカインの発現には、高リン負荷による活性酸素種の産生増加に関わることが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、リン摂取量依存的に DSS 誘発性の 大腸炎が悪化することが示された。また、リンが大腸炎を悪化させる機序として、高リン負荷によるマクロファージの活性化が影響していることが示唆された。現在は炎症性腸疾患患者に対するリンの摂取は制限されていないが、加工食品などの利用によるリンの過剰摂取に注意する必要があることが示唆された。</p>			

報告番号	甲 栄 第 242 号	氏名	杉原 康平
審査委員	主査 高橋 章 副査 宮本 賢一 副査 阪上 浩		
題目	Dietary phosphate exacerbates intestinal inflammation in experimental colitis. (食餌性リンは大腸炎モデル動物の病態を悪化させる)		
著者	Kohei Sugihara, Masashi Masuda, Mari Nakao, Maerjianghan Abuduli, Yukiko Imi, Naoko Oda, Toshiya Okahisa, Hironori Yamamoto, Eiji Takeda, Yutaka Taketani		
	平成 28年 12月 23日 Journal of Clinical Biochemistry and Nutritionに受理済		
要旨	<p>本研究は、リンの過剰摂取が炎症性腸疾患の病態を悪化させる要因となることを大腸炎モデル動物で検討したものである。炎症性腸疾患の発症要因として高脂肪食など欧米型の食生活など食事性因子の解明が進んでいる。本研究では、近年の加工食品の普及とともに過剰摂取が懸念されるリンと炎症性腸疾患の關係に着目した。リンの過剰摂取は、酸化ストレスや炎症を介し、血管内皮障害や異所性石灰化に関わることが報告されており、炎症性腸疾患の病態にも悪影響及ぼす可能性がある。そこで、リンの過剰摂取が炎症性腸疾患の病態に及ぼす影響について大腸炎モデル動物を用いて検討した。</p> <p>7週齢の雄性Sprague-Dawleyラットにリン含量の異なる食事(Pi : 0.5%、1.0%、1.5%)を14日間与え、後半の7日間に2.5%のデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与し大腸炎を誘発させた。DSS投与後7日目に解剖を実施し、結腸の病理学的所見、炎症性サイトカインのmRNA発現、NF-κBの活性を評価した。また、マクロファージ様細胞株であるRAW264.7細胞を用いて、高リン食摂取がマクロファージの活性化に及ぼす影響を検討した。その結果、リン摂取量依存的に体重減少や下痢といった臨床症状および結腸の病理組織の悪化が観察された。高リン食の投与により、好中球浸潤マーカーであるミエロペルオキシダーゼ活性および炎症性サイトカインのmRNA発現が有意に上昇した。ゲルシフトアッセイによりNF-κB活性を評価した結果、リン摂取量依存的にNF-κB活性が上昇していることが示された。RAW264.7細胞において細胞外リン濃度を上昇させたところ、細胞外リン濃度の上昇は、NF-κBの活性化を介して炎症性サイトカインの発現を上昇させることが示された。さらに、炎症性サイトカインの発現上昇には、細胞外リン濃度上昇に伴う活性酸素種の産生増加が関わることが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、リン摂取量依存的にDSS誘発性の腸炎が悪化することが示された。また、リンが大腸炎を悪化させる機序の1つとして、高リン食摂取によるマクロファージの活性化が関与していることが示唆された。</p> <p>本研究は、リン摂取量の増加が炎症性腸疾患の病態を悪化させる新たな食事性因子となることを示唆するものであり、博士(栄養学)の学位授与に値すると判定した。</p>		