

Increased expression of CXCR3 axis components and MMP families in pediatric patients with inflammatory bowel disease

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2014-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神保, 圭佑 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001564

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	神保 圭佑
論文題目	Increased expression of CXCR3 axis components and MMP families in pediatric patients with inflammatory bowel disease (小児の炎症性腸疾患における CXCR3 関連分子および MMP ファミリーの発現に関する検討)		

(論文内容の要約) (1000 字~1500 字)

【目的】

小児の炎症性腸疾患 (IBD)は臨床的に成人の IBD とは異なる特徴を持っている。海外や国内からの報告でも、小児例 IBD の頻回再発に対し、完解導入に中等から多量のステロイドが必要であることや、完解維持のために発症早期からの免疫調節薬の導入が必要であることから、小児 IBD は重症例が多いことが示唆されている。IBD の病態には Th1、Th2、Th17 細胞から産生されるサイトカインの関与が示されているが、IBD の重症化に関わる病態や特異的因子は解明されていない。

我々は小児 IBD の病態を解明するため、急性期・寛解期の IBD 患児から腸管粘膜組織を採取し、マイクロアレイ解析、リアルタイム RT-PCR、免疫組織染色を用い、それぞれの粘膜局所における炎症性サイトカインとシグナル伝達分子の発現を正常対象と比較検討した。

【方法】

2010 年 1 月から 2011 年 12 月までに順天堂医院で、下血を主訴とし下部消化管内視鏡検査を行った 0 から 16 歳の児を対象とした。その中から、正常対象と急性期・寛解期のクローン病 (CD)と潰瘍性大腸炎 (UC)を抽出した。急性期の CD と UC は、初発例でステロイドや免疫調節薬が導入されていない。全症例は腹痛・遷延下痢・下血の原因精査のための下部消化管内視鏡検査を実施され、病理学的評価のために S 状結腸と回盲部の粘膜組織を採取した。CD と UC は内視鏡所見と病理組織像から診断した。IBD の病変範囲はモントリオール分類、また、初診時の急性期 CD と UC の疾患活動指数はそれぞれ小児クローン病活動指数 (PCDAI)と小児潰瘍性大腸炎活動指数 (PUCAI)に準拠し分類した。下部消化管内視鏡検査を行い、組織学的に粘膜に異常がないものを正常対象とした。

採取した生検組織は半分に分けそれぞれ病理学的解析と遺伝学的解析に使用した。遺伝学的解析のため、CD は回盲部、UC は S 状結腸、正常対象はその両方から組織を採取し RNA を抽出した。その後 cDNA を作成し、マイクロアレイで網羅的な解析を行い、正常対象と比較し CD と UC それぞれの粘膜局所において有意に発現が亢進もしくは減少している遺伝子を検索した。また、それらの遺伝子の発現をリアルタイム RT-PCR や、免疫組織染色によって確認した。

【結果】

マイクロアレイ解析に急性期・寛解期 CD、急性期・寛解期 UC 患児と正常対象のそれぞれ 3 名ずつの検体を用いた。また、RT-PCR に急性期 CD、急性期 UC と正常対象のそれぞれ 6 名ずつの検体を用いた。各群間の年齢の有意差は認められなかった。マイクロアレイ解析では CXCL9, 10, 11 を含む 8 つの遺伝子と MMP-1, -3, -7, -10 を含む 15 個の遺伝子が、それぞれ急性期の CD (fold change>10, $P<0.05$)と急性期の UC (fold change>5, $P<0.05$)において過剰発現していた。マイクロアレイ解析による結果を検証するため、リアルタイム RT-PCR を行い、マイクロアレイと同様の結果が確認された。免疫組織染色では活動期の CD と UC で粘膜組織局所における CXCL9, 10, 11, CXCR3, MMP-1, -3, -7, -10 の過剰発現を認めた。

【考察】

小児の IBD の病態に CXCR3 関連分子と MMP ファミリーの関与が示唆された。今後は、増悪因子の要因としても検討を続けていきたい。