

28P-am01S

DSS 惹起大腸炎の炎症イベントにおける NO の役割に関する研究

○トシ シン¹, 安川 圭司^{1,2}, 山田 健一¹(¹九大院薬, ²九大レドナビ研)

【目的】デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 惹起大腸炎の発症や進展に、一酸化窒素 (NO) が関与することが報告されている。一方、腸内細菌の LPS が Toll like receptor 4 (TLR4) を介して NF- κ B を活性化することも示唆されている。しかし、産生した NO が大腸粘膜傷害を誘導するメカニズムは解明されていない。本研究では、NO 産生と TLR4 刺激による NF- κ B 活性化との関連性を検討した。

【方法】マウスに 5% DSS を 7 日間自由飲水し大腸炎モデルを作成した。iNOS 阻害剤 aminoguanidine (AG) は DSS 飲水開始より経口投与、NO 捕捉剤 carboxy-PTIO は DSS 飲水 4 日目より皮下注射した。また、5% DSS 飲水 4 日目より NO 放出剤 NONOate 皮下注射と同時に 2% DSS 飲水に切り替え、7 日目に病態評価を行った。

【結果と考察】DSS 飲水開始 3 日目にマウス大腸組織中の TLR4 と NF- κ B が、4 日目に TNF- α 、5 日目には NO₂⁻/NO₃⁻、nitrotyrosine と接着分子 (P-selectin, ICAM-1) が有意に増加し、その亢進は 7 日目まで続いた。そこで、TLR4 発現増強およびその下流の炎症性因子の活性化と NO との関連を検討するために、NO 捕捉剤である carboxy-PTIO の効果を検討した。その結果、DSS 飲水 4 日目より carboxy-PTIO を投与すると、その翌日 (5 日目) には TLR4 発現が有意に減少した。また、NF- κ B の活性化も抑制され、AG 経口投与と同様な効果が得られた。さらに、TNF- α や接着分子も NO₂⁻/NO₃⁻ と同様に抑制された。一方、DSS 飲水 4 日目より NO 放出剤 NONOate を処置したところ、2% DSS 切替群と比較し病態の悪化、TLR4 発現増加、NF- κ B 活性化が認められた。以上の結果より、DSS 飲水により誘発された TLR4 発現の増加に、NO が直接または間接的に関与することで、疾患の進展に関与する可能性が示唆された。