



Digoxin attenuates murine experimental colitis by downregulating Th17-related cytokines

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2017-06-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 谷, 伸也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3187

論文審査の結果の要旨

炎症性腸疾患である Crohn 病において、Th17 細胞が病勢を悪化させるか抑制するかは未だ不明である。2011 年 Huh らは、ジゴキシンが Th17 細胞の master regulator である転写因子 ROR γ t を抑制し、Th17 細胞が誘導する多発性硬化症のモデルマウスでの神経症状を改善させることを報告した。今回、申請者はジゴキシンによる Th17 細胞抑制効果が腸炎を改善させるか否かを検討した。

Naïve CD4 陽性 T 細胞移入によるマウス大腸炎モデルを用いた。ジゴキシン (5mg/kg、週 3 日) 投与群と vehicle 投与群 (対照群) について投与 6 週から 8 週後に、大腸炎の程度、局所浸潤 CD4 陽性 T 細胞サブセットの比率、サイトカイン発現程度を、病理組織、フローサイトメトリー、RT-PCR で検討した。

ジゴキシン投与群は対照群に比較し、有意に体重減少と腸管壁肥厚が軽度であり、組織学的にも腸炎が改善していた。粘膜固有層に浸潤する CD4 陽性 T 細胞のサブセット解析では、ジゴキシン投与群では Th17 細胞の比率が有意に低下し、Foxp3 陽性細胞の比率は有意に高値であった。また大腸組織の RT-PCR において、ジゴキシン投与群は Th17 細胞関連サイトカインの発現が低下し、抑制性サイトカインである IL-10 の発現は上昇していた。以上の結果は、ジゴキシンにより Th17 細胞が抑制され、制御性 T 細胞が増加するとともに IL-10 産生が亢進し、腸炎が改善したことを示した。

申請者が用いた実験腸炎に対するジゴキシンの効果は、Th17 細胞が Crohn 病の病勢悪化に関与していることを示唆した。Crohn 病における Th17 細胞の関与の仔細は今後さらに検討されるべきではあるが、本研究の成果は Th17 細胞の是正という観点から新たな治療戦略を提供するものと考えられた。

以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 戸倉 新樹

副査 須田 隆文

副査 和田 英俊