実験的ヒト潰瘍性大腸炎作成

北野厚生・小林絢三・吉安克仁郎・橋村秀親・日置正人・松本誉之・大川清孝・桑島士郎*

Studies of experimental ulcerative colitis induced by carrageenan in rabbits

Atsuo Kitano・Kenzo Kobayashi・Katsujiro Yoshiyasu・Hidechika Hashimura・Masato Hiki・Takayuki Matsumoto・Kiyotaka Okawa・Shiro Kuwajima*

潰瘍性大腸炎 (UC) やクローン病 (CD) などの大腸における炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) の病態については不明な点が多く、病因について一定の見解が得られていないが、免疫異常の立場から説明しようとする検討がされている。しかし、ヒト UC の切除材料の検索には制約があり、今回、動物に類似の病変を作成し、その病変 (大腸) の組織学的検討に免疫学的追求を加味することにより病因の一端を解明せんとした。

材料と方法

ウサギの背部に λ -degraded carrageenan (MW: 30,000, λ -d. car と略す) の 1% 液で感作し、1 週後から 1% λ -d. car 液を飲料水として 8 週から最長 12 カ月間連続経口投与した (図 1)。

肉眼所見

8 週目の摘出標本では直腸を含めた大腸全域に浮腫、びらん性病変を散在性に認めた (図 2)。

病理組織学的検討

大腸に出現したびらん性病変は実験期間、あるいは大腸の部位によって同一の所見は呈さなかったが、散在性かつ広範に認められた。8 週目の標本では、大腸の全域にわたってびらん性変化が多発し、特に直腸において多発している傾向があった。間質には細胞浸潤がかなり強く、偽好酸球、リンパ球をはじめ形質細胞の浸潤像が認められた (図 3)。

粘膜固有層の間質における単位面積中の毛細血管の数は直腸 2.5 個/0.25mm² であった。

腺窩の深さは上行 0.4mm、直腸 0.2mm であり、また粘膜固有層の厚さは上行 0.5mm、直腸 0.3mm であった (表 1)。

図 1 carrageenan 投与方法

図 2

図 3

他方、12 カ月間の長期投与群では、間質の浮腫性病変が強く、細胞浸潤も小リンパ球を主として、軽度であった。被蓋上皮は欠損し、粘膜の萎縮性変化が著明であり、8 週間投与群に比して慢性炎症の病像を呈した (図 4)。

考 察

ヒト UC 類似病変の作成に関する報告には、各種の薬物の投与による方法や、免疫学的手法を用いた研究がある¹⁾²⁾。しかし、これらの作成された病変は、発生病位、病理組織学的所見、経過などの点でヒトのそれとの類似性に乏しい。car は、その作用の中で起炎作用がもっとも知られ、そのほかに kinin 系、凝固系、補体に

* The Third Department of Internal Medicine, Osaka City University 大阪市立大学医学部第三内科科学教室

表 1 病理組織学的検討 (ウサギ)

実験群なら びに検討組 織部位	組織学的 所見	Ⅰ 粘 膜 固 有 層										Ⅱ 粘膜 筋板	Ⅲ 粘膜下組織				腺 窩 の 深 さ	粘 膜 固 有 層 の 厚 さ
		被覆およ び腺上皮		間 質									欠 浮 腫	浸潤細胞				
		剥 杯 変 再 細 胞 生 の 離 数 性 像	浮 腫	フ ィ ブ リ ン 析 出	浸潤細胞		単位面積中 の毛細 血管の断面 の数*	う づ つ の 増 生	固 着 細胞 の 増 生	偽 リ 形 組 好 ン 質 細 酸 球	好 ン 質 細 球							
					偽 リ 形 組 好 ン 質 細 酸 球	偽 リ 形 組 好 ン 質 細 酸 球												
第 1 群 (2 週)	横行結腸	+	少	+	-	+	-	+	+	-	2.6	-	-	-	-	-	0.0004	0.0005
	下行結腸	+	少	+	-	-	-	+	+	-	2.3	-	-	-	-	-	0.00066	0.0008
	直 腸	+	正	+	-	+	+	+	+	+	2.25	+	-	-	+	+	0.0005	0.0007
第 2 群 (4 週)	回 腸	-	正	-	-	-	-	-	+	-	1	-	-	-	-	-	0.0004	0.0006
	上行結腸	+	多	-	-	+	-	+	+	+	2	-	-	-	-	-	0.0004	0.00045
	横行結腸	+	多	-	-	-	-	+	+	+	2	+	+	-	-	-	0.0003	0.0004
	下行結腸	+	正	-	-	-	-	+	+	+	2	-	-	-	-	-	0.0002	0.00045
	直 腸	+	多	-	-	-	-	+	+	+	2.5	-	-	-	-	-	0.0002	0.0003
第 3 群 (6 週)	回 腸	+	少	+	-	-	-	+	+	-	2	-	-	-	-	-	0.0002	0.0003
	上行結腸	+	少	-	-	+	-	+	+	-	1.5	-	-	-	-	-	0.0004	0.0005
	横行結腸	+	少	-	-	+	-	+	+	-	1	-	-	-	-	-	0.0002	0.0003
	下行結腸	+	少	-	-	+	-	+	+	-	0.5	-	-	-	-	-	0.0002	0.0005
	直 腸	+	少	+	-	+	-	+	+	-	0.5	-	-	-	-	-	0.0003	0.0005

* 毛細血管の断面の数/0.025 mm²

図 4

に対する作用, 免疫学的作用が重要である。

car induced colitis の研究は Marcus と Watt に端を発し種々の報告がみられるが, たんなる経口投与による方法であり, 病変は回盲部を主体としている^{3,4)}。

car には主要構成成分である硫酸多糖体のほかに微量の蛋白が含有されており, ポリペプチド部分が遅延型アレルギー反応の発現に重要な役割を有している。筆者らは car の起炎作用と免疫作用に注目し, 感作操作後に経

口 car 投与の方法をとった。その結果, 病変は大腸全域に認められ, 病変の広がりも直腸から口側に進展するものであり, 病理組織学的所見も含め, よりヒト UC に類似した病変と考えた。また, car は一般食品にも含有されており, 今後は UC の病因との関連性を追求したい。

文 献

- 1) Macpherson, B., Pfeiffer, C.J.: Experimental Colitis Digestion 14: 424-452, 1976.
- 2) Le been, H.H., Falk, G., Schatman, B.: Experimental ulcerative colitis produced by anti-colon sera. Ann. Surg. 154: 275-280, 1961.
- 3) Marcus, R., Watt, J.: Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals. Lancet II: 489-490, 1969.
- 4) Watt, J., Marcus, R.: Experimental ulcerative disease of the colon in animals. Gut 14: 506-510, 1973.
- 5) 水島 裕: 炎症・アレルギーと治療薬, 南江堂, 1974, p 136-139.
- 6) 北野厚生, 小林純三・他: Carrageenan による潰瘍性大腸炎の実験モデル作成に関する研究, 日消誌 75: 1719, 1979.
- 7) 北野厚生, 小林純三・他: 実験的潰瘍性大腸炎作成に関する研究, 日消誌 78: 2104, 1981.