

## 論文内容の要旨

Effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists on oxidative stress in patients with Crohn's disease

(クローン病患者における酸化ストレスに対する TNF $\alpha$  受容体拮抗薬の効果)

(山本一成, 千葉俊美, 松本主之)

(World Journal of Gastroenterology 21 巻, 35 号 平成 27 年 9 月掲載)

### I. 研究目的

クローン病 (Crohn's disease; CD) は消化管のあらゆる部位が罹患し, 寛解と増悪を繰り返す慢性炎症性腸疾患である. 本症の病因として, 遺伝的素因や腸内細菌異常などによる腸管粘膜の過剰な免疫反応に加え, 酸化ストレスの関与も示唆されている. しかし, CD 患者における酸化ストレスの役割は明らかにされていない. 一方, CD では抗 TNF $\alpha$  抗体療法が強力な寛解導入, 寛解維持を有するものの, 維持治療中の効果減弱 (二次無効例) が問題となっている. そこで, 本研究では CD 患者における抗 TNF $\alpha$  抗体投与前後での酸化ストレスマーカーを測定し, 疾患活動度や抗 TNF $\alpha$  抗体の治療効果との関係について検討した.

### II. 研究対象ならび方法

岩手医科大学消化器内科消化管分野において抗 TNF $\alpha$  抗体療法が施行された活動期 CD 患者 42 例を対象とした. 治療直前, および寛解導入療法 2 週間後に血清を採取し, 自動分析装置 Free Radical Analytical System 測定器を用いて酸化ストレスマーカーを測定した. 酸化ストレスの程度として diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROM), 抗酸化力の指標として biological antioxidant potential (BAP) を測定し, 酸化ストレス修正比として modified ratio of oxidative stress and antioxidant capacity (m-OA) を算出した. d-ROM, BAP, m-OA と CD の臨床的重症度 (Crohn's disease activity index; CDAI) および他の臨床的パラメーターの関係を検討した.

### Ⅲ. 研究結果

抗 TNF  $\alpha$  抗体療法による寛解導入療法後に d-ROM は有意に低下したが，BAP，m-OA に有意な変化はみられなかった．抗 TNF  $\alpha$  抗体投与前および寛解導入療法後のいずれにおいても，d-ROM は C 反応性蛋白（CRP）と有意な正の相関を示し，m-OA は CRP と有意な負の相関を示した．さらに，CDAI と m-OA に有意な負の相関を認めた．治療開始 54 週間後における抗 TNF  $\alpha$  抗体療法有効例と無効例（二次無効例）で寛解導入療法前後の d-ROM，BAP，m-OA を比較したところ，いずれも有意差は認めなかった．

### Ⅳ. 結 語

抗 TNF  $\alpha$  抗体投与により酸化ストレスは低下したが，抗酸化力は不変であった．このことから，酸化ストレスに対する抗酸化力の低下が CD の病態の一つである可能性が示唆された．また，酸化ストレスと抗酸化力のバランスである m-OA は CD におけるバイオマーカーの一つとなり得ると思われた．

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 滝川 康裕 (内科学講座消化器内科肝臓分野)

副査 教授 菅井 有 (病理診断学講座)

副査 教授 伊藤 薫樹 (腫瘍内科学科)

クローン病は消化管の原因不明の慢性炎症性疾患であるが、病因の一つとして酸化ストレスの関与が示唆されている。本研究論文は、抗 TNF  $\alpha$  抗体投与前後で、疾患活動度と酸化ストレスマーカーを評価することにより、クローン病の病態形成に対する酸化ストレスの関与を検証した論文である。抗 TNF  $\alpha$  抗体療法による寛解導入後に、酸化ストレスは有意に低下したが、抗酸化力および抗酸化力/酸化ストレス修正比は有意の変化がなかった。一方、クローン病活動度と抗酸化力/酸化ストレス修正比に有意の負の相関を認めた。このことは、抗酸化力の低下がクローン病の病態の一つである可能性を示しており、また、抗酸化力/酸化ストレス修正比がクローン病のバイオマーカーになりうることを初めて示した論文である。

本論文は、酸化ストレスの観点から、クローン病の病態解明、治療標的開発の可能性を示した研究といえる。学位に値する論文である。

### 試験・試問の結果の要旨

クローン病の病態、炎症と酸化ストレスの関係などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

### 参考論文

- 1) Long-term efficacy and safety of ramosetron in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (下痢型過敏性腸症候群に対するラモセトロン塩酸塩の長期的な効果と安全性) (千葉俊美, 他 3 名と共著)  
Clinical and Experimental Gastroenterology 2013; 6: 123-128
- 2) 下痢型過敏性腸症候群に対するラモセトロン塩酸塩の効果 (千葉俊美, 他 13 名と共著)  
消化器内科 59 巻 3 号