

論文内容の要旨

氏名	呉 城 珠 里 くれ しろ じゅ り
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医 第 1 0 0 9 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	実験的自己免疫性脳脊髄炎に対する phosphodiesterase 阻害剤, cilostazol の治療効果
論文審査委員 (主査)	教授 楠 進
(副主査)	教授 池 上 博 司
(副主査)	教授 福 田 寛 二

<p><b>【目的】</b> phosphodiesterase (PDE)Ⅲ阻害薬である cilostazol が抗炎症作用に加え接着分子抑制作用をもつという観点より、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) に対する治療効果を検討した。</p> <p><b>【方法】</b> C57Bl/6 (B6) マウスを myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) にて感作し、EAE を作製。cilostazol 含有餌と通常餌を与えた群に分けて飼育し、EAE 重症度評価、MOG 特異的 T 細胞増殖反応、リンパ上清のサイトカイン測定、可溶性接着分子測定、脳・脊髄の組織学的検討を行なった。</p> <p><b>【結果】</b> 日別の EAE 重症度においては day15-17 で cilostazol 群で優位な低下、最重症度についても cilostazol 群において有意な低下を認めた。MOG 特異的 T 細胞増殖は cilostazol 群で有意に抑制され、リンパ節細胞培養上清での IFN-<math>\gamma</math>産生においても cilostazol 群ではコントロール群に比べ有意に抑制された。血清中 sICAM-1, sP-selectin は cilostazol 群で有意に低下していた。組織学的には cilostazol 群では、脳実質内への細胞浸潤は見られるものの、コントロール群に比べて軽度であった。</p> <p><b>【考察】</b> 本研究において cilostazol による EAE 抑制効果が明らかになった。MOG での再刺激においては抗原特異的リンパ節細胞増殖とそれに伴う IFN-<math>\gamma</math>産生が cilostazol により抑制された。PDEⅢ阻害薬による EAE 抑制効果の報告は今回の cilostazol がはじめてであるが、そのメカニズムのひとつは、他の PDE 阻害薬と同様に、Th1 サイトカインである IFN-<math>\gamma</math>産生が抑制され、Th2 への偏倚がおこったためと考えられる。一方、EAE 発症においてはまず血液脳関門 (blood brain barrier : BBB) の破綻が重要な初期のステップであり、この過程で重要となるのが P-selectin のようなセレクチン族や ICAM-1 などの接着分子と炎症性サイトカインである。本研究において、血清中 sICAM-1, sP-selectin は cilostazol 投与群で有意に低下していた。以前、COX-2 阻害剤である celecoxib が BBB での接着分子発現をおさえることにより中枢神経への炎症細胞の侵入を防いだと報告したが、cilostazol は Th1/Th2 バランスを Th2 に偏倚させるだけでなく、接着分子発現抑制を介して中枢神経へ炎症細胞が侵入するのを防ぐことで EAE を抑制している可能性があると考えられる。</p> <p><b>【結論】</b> cilostazol は自己反応性 T 細胞増殖や接着分子の発現を抑制することにより EAE を抑制すると考えられた。</p>	<table border="1"> <tr> <td rowspan="4" style="writing-mode: vertical-rl; text-orientation: upright;">博士論文の印刷公表</td> <td>公 表 年 月 日</td> <td>出版物の種類及び名称</td> </tr> <tr> <td>平成 20 年 12 月 日 公 表</td> <td>出版物名 近畿大学医学雑誌 第 33 卷 第 4 号</td> </tr> <tr> <td>公 表 内 容</td> <td>平成 20 年 12 月 日 発行予定</td> </tr> <tr> <td>全 文</td> <td></td> </tr> </table>	博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称	平成 20 年 12 月 日 公 表	出版物名 近畿大学医学雑誌 第 33 卷 第 4 号	公 表 内 容	平成 20 年 12 月 日 発行予定	全 文	
博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日		出版物の種類及び名称							
	平成 20 年 12 月 日 公 表		出版物名 近畿大学医学雑誌 第 33 卷 第 4 号							
	公 表 内 容		平成 20 年 12 月 日 発行予定							
	全 文									

(目的)

Cilostazol は PDE3 阻害薬であり、抗血小板作用、血管拡張作用、血管平滑筋増殖抑制作用も併せ持つ。多発性硬化症 (multiple sclerosis:MS) は中枢神経ミエリンの慢性進行性の炎症性疾患である。MS では活性化リンパ球と単球/マクロファージが中枢神経へ侵入することが中枢神経の炎症と脱髄に重要であると考えられている。免疫細胞が中枢神経へ侵入するとき接着分子が重要な働きをすると考えられている。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis:EAE) は MS のモデル動物とされているが、いくつかの PDE 阻害薬は、抗原特異性 T 細胞増殖を抑制し、T 細胞よりのサイトカイン産生を Th2 に偏倚させることにより EAE を抑制すると報告されている。これまでに cilostazol を含め、III 型 PDE 阻害薬による EAE の抑制の報告はない。cilostazol が抗炎症作用に加え接着分子抑制作用をもつという観点より、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE) に対する治療効果を検討した。

(方法)

C57Bl/6(B6)マウスを myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) にて感作し、EAE を作製。0.1% cilostazol 含有餌 (n=28) と通常餌 (n=28) を与えた群に分けて飼育し、① EAE 重症度評価を 7 段階評価し連日スコアをチェックした。② MOG 特異的 T 細胞増殖反応をみるのに、マウスリンパ節を MOG を段階希釈したもので刺激し培養、thymidine を使った radioactivity で評価、又リンパ上清のサイトカイン IL-10, IL-4, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 を ELISA 法にて測定、③ 可溶性 ICAM-1, VCAM-1, P-selectin を EAE 感作 14, 21, 30 日目に ELISA 法にて測定、④ 脳・脊髄の組織学的検討を HE 染色, LFB 染色, 免疫染色にて行なった。

(結果)

日別の EAE 重症度においては day15-17 で cilostazol 群で優位な低下、最重症度についても cilostazol 群において有意な低下を認めた。MOG 特異的 T 細胞増殖は cilostazol 群で有意に抑制され、リンパ節細胞培養上清での IFN- $\gamma$  産生においても cilostazol 群ではコントロール群に比べて有意に抑制された。血清中 sICAM-1, sP-selectin は cilostazol 群で有意に低下していた。組織学的には cilostazol 群では、脳実質内への細胞浸潤は見られるものの、コントロール群に比べて軽度であった。

(考察)

本研究において cilostazol による EAE 抑制効果が明らかになった。MOG での再刺激においては抗原特異的リンパ節細胞増殖とそれに伴う IFN- $\gamma$  産生が cilostazol により抑制された。PDE III 阻害薬による EAE 抑制効果の報告は今回の cilostazol がはじめてであるが、そのメカニズムのひとつは、他の PDE 阻害薬と同様に、Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  産生が抑制され、Th2 への偏倚がおこったためと考えられる。一方、EAE 発症においてはまず血液脳関門 (blood brain barrier:BBB) の破綻が重要な初期のステップであり、この過程で重要となるのが P-selectin のようなセレクトリン族や ICAM-1 などの接着分子と炎症性サイトカインである。本研究において、血清中 sICAM-1, sP-selectin は cilostazol 投与群で有意に低下していた。以前、COX-2 阻害剤である celecoxib が BBB での接着分子発現をおさえることにより中枢神経への炎症細胞の侵入を防いだと報告したが、cilostazol は Th1/Th2 バランスを Th1 に偏倚させるだけでなく、接着分子発現抑制を介して中枢神経へ炎症細胞が侵入するのを防ぐことで EAE を抑制している可能性があると考えられる。

(結論)

cilostazol は自己反応性 T 細胞増殖や接着分子の発現を抑制することに

より EAE を抑制すると考えられた. よって MS の治療薬となる可能性があると考えられる.

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会 (平成 21 年 2 月 6 日) での審査を行なった結果, 本論文を博士 (医学) 学位論文に値するものと認めた.

氏 名	おおくほ 大久保 みつる 充
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 1 0 1 0 号
学位授与の日付	平 成 21 年 3 月 21 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Static and moving phantom studies for radiation treatment planning in a positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) system (PET/CT を用いた放射線治療計画における静体および動体ファントム実験)
論文審査委員 (主 査)	教 授 西 村 恭 昌
(副主査)	教 授 中 川 和 彦
(副主査)	教 授 村 上 卓 道