

主 論 文

Impact of endoscopically minimal involvement on IL-8 mRNA expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive reflux disease

(びらんを伴わない胃食道逆流症患者食道粘膜における IL-8 mRNA 発現に対する微少な内視鏡的粘膜異常の影響)

Yusei Kanazawa, Hajime Isomoto, Chun-Yang Wen, Ai-Ping Wang, Vladimir A Saenko, Akira Ohtsuru, Fuminao Takeshima, Katsuhisa Omagari, Yohei Mizuta, Ikuo Murata, Shunichi Yamashita, Shigeru Kohno

World Journal of Gastroenterology 2003; 9(12): 2801-2804

長崎大学大学院医学研究科新興感染症病態制御学系専攻
(指導教授：河野 茂 教授)

・ 緒言

GERD(gastro-esophageal reflux disease:胃食道逆流症)は日常よくみられる消化器疾患の一つである。GERD の中で内視鏡的にびらん・潰瘍を認めないものはNERD(non-erosive reflux disease)と呼ばれているが NERD の病態に関してはほとんど解明されていない。最近の研究で GERD の病変の進行に関しては interleukin-8(IL-8)が関与していることが示されている。我々は内視鏡的に異常を認めない(Grade N) NERD 患者、および食道下端の粘膜の肥厚、白濁、発赤などわずかな内視鏡的所見の変化を認める(Grade M) NERD 患者の食道粘膜における IL-8mRNA の発現レベルについて検討した。

・ 対象と方法

NERD 患者群 (Los Angeles 分類 (改) にて Grade N・Grade M に相当) 26 人(うち男性 19 人女性 7 人)と症状のない内視鏡所見正常食道粘膜を有する正常コントロール患者群 13 人を対象とした。GERD の診断は QUEST を用いて行った。胃食道接合部直上約 3 cm 付近の食道粘膜生検組織を採取し、Isogen (Nippon Gene Co.)を用いて RNA の採取を行った。採取した RNA より cDNA (complementary DNA) を作成し、real time PCR 法を用いて IL-8 mRNA の測定を行った。また IL-8 の receptor である CXCR-1,CXCR-2 に関しては同様の方法にて RNA 抽出を行い reverse transcription PCR 法にて mRNA の測定を行った。

- ・ 結果

NERD 患者群のうち Grade N の患者が 14 人 Grade M の患者が 12 人であった。各群間において年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、BMI、食道ヘルニアの有無、ヘリコバクターピロリ感染の有無に有意差は認められなかった。IL-8 mRNA の発現レベルは NERD 患者において正常コントロール群と比較して著明に高かった。また Grade M 患者群と Grade N 患者群の間および Grade M 患者群と正常コントロール群の間でも IL-8 mRNA 発現レベルに著明な差が認められた。Grade N 患者群と正常コントロール群の間には mRNA 発現レベルに有意差は認められなかった。CXCR-1、CXCR-2 mRNA の発現に関しては GERD の症状や内視鏡所見との間に相関は認められなかった。

- ・ 考察

いくつかの研究で CXCR ケモカインの IL-8 は逆流性食道炎の病態に関与していることが示されている。今回我々は NERD 患者の食道粘膜において IL-8 および IL-8 レセプターがその病態にどのように関与しているかを mRNA 発現の点から検討した。IL-8mRNA 発現レベルは NERD 患者において正常コントロール群に比べ有意に亢進していることから、IL-8 が GERD の初期病変にも関与している可能性が示唆された。我々の ELISA を用いて行った研究で、逆流性食道炎患者の食道粘膜組織内の上皮内への好中球浸潤は IL-8 蛋白量と相関関係が認められている。今回の研究では組織学的検討までは行っていないが、IL-8mRNA の発現レベルの上昇が Grade M のようなわずかな食道粘膜の変化に、好中球などの炎症細胞浸潤を介して影響を及ぼしている可能性が示唆された。一方、Grade N 患者群においては IL-8 mRNA 発現レベルの増強は認められなかったことより、NERD 患者において Grade N 群と Grade M 群は炎症反応、免疫反応の観点からすれば別の範疇に分類される可能性が示唆された。これらに関しては今回の検討では症例数が少なく、さらなる検討が必要である。IL-8mRNA 発現レベルの亢進とともにそのレセプターである CXCR-1、CXCR-2mRNA 発現レベルは亢進することが推測されたが今回の検討では、著明な変化は認められなかった。この詳細な理由は不明であり、CXCR-2 は CXCR-1 と違い IL-8 に特異的なレセプターではないことや他のケモカインが接着することなども今後の検討として興味深い。IL-8 と IL-8 レセプターを介するシグナル伝達経路の更なる解明が、GERD 発症のメカニズムの解明に寄与するものと考えられた。

- ・ 結語

NERD 患者では IL-8mRNA 発現レベルが著明に亢進していた。IL-8 を介した炎症過程は Grade M の GERD の病態に関与している可能性が考えられた。Grade M と Grade N の NERD 患者は内視鏡所見のみならず炎症・免疫学的にも、別々のグループであることが示唆された。