

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2008.03) 5巻1号:18～29.

【消化器疾患とレドックス制御・酸化ストレス障害】炎症性腸疾患におけるNOのかかわりを探る

河野透, 葛西眞一

炎症性腸疾患における NO の かかわりを探る

河野 透* 葛西真一*

KEY WORDS

炎症性腸疾患, NO, 構成型 NO 合成酵素, 誘導型 NO 合成酵素, NO 合成酵素阻害薬, アルギニン, 遺伝子多型, 癌, ノックアウトマウス, 腸炎モデル

SUMMARY

NO ははじめて発見されたガス状生理活性物質であり, 正常腸管において血管内皮や神経で構成型 NO 合成酵素によって微量の NO が産生され, 炎症性腸疾患の粘膜炎症部位において誘導型 NO 合成酵素によって大量の NO がつくることが数多くの研究から支持されている. 炎症性腸疾患動物モデルにおいて NO 合成酵素阻害薬やノックアウトマウスを使用した研究から, 構成型 NO は腸炎の改善因子であり, 誘導型 NO は改善だけでなく腸炎増悪因子, 発癌因子でもあることが多くの実験から明らかとなりつつある. 炎症性腸疾患における NO の役割を理解するうえで, NO 合成酵素の遺伝子多型, アルギニン代謝などを中心とした研究が役立つ可能性がある.

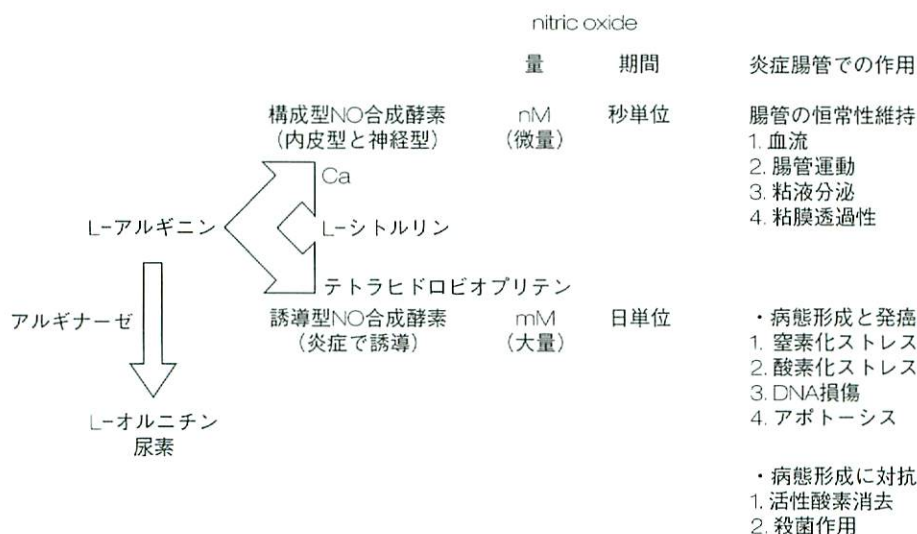
はじめに

古代ローマ神話の両面神ヤヌスのように, 一酸化窒素 (nitric oxide : NO) は生理活性物質としての「良い面」だけではなく, さまざまな病的状態を引き起こす毒性物質としての「悪い面」をあわせもっている. NO 発見直後の 1990 年以降, これまで炎症性腸疾患の発症因子, 増悪因子または防御因子として NO の研究が数多く精力的になされてきた. 本稿では過去の臨床, 動物を使用した研究報告をもとに NO の炎症性腸疾患におけるかかわりを明らかにする (図①).

NO だけでなく合成経路, 代謝産物もかかわっている

NO は, 動物がつくる最小生理活性物質である. NO は非必須アミノ酸の一つである L-アルギニンを基質として NO 合成酵素によってアルギニンから L-シトルリンが合成され, NO が分離される. NO 合成酵素 (NO synthase : NOS) は神経型 NO 合成酵素 (neuronal NOS : nNOS), 内皮型 NO 合成酵素 (endothelial NOS : eNOS),

*KONO Toru, KASAI Shinichi / 旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野



図① 炎症性腸疾患におけるNOのかかわり

誘導型 NO 合成酵素 (inducible NOS: iNOS) の3つのタイプに分類される¹⁾。前者2つは構成型とよばれ、恒常的に存在する。一方、誘導型 NO 合成酵素はある種のサイトカインや細菌、リポポリサッカライド (LPS) など菌体毒素によって誘導されることから誘導型と命名された。構成型 NO 合成酵素から産生される NO はきわめて微量であり、nM オーダーである。また作用時間もきわめて短時間であり、カルモデュリン拮抗薬で完全に抑制されることが知られている。構成型 NO 合成酵素はいずれもカルシウム依存型である²⁾。誘導型 NO 合成酵素から産生される NO はきわめて大量であり、mM オーダーである。NO 合成がはじまるのは数時間後からで、誘導型 NO 合成酵素による NO 産生は5日間つづくとされている。誘導型 NO 合成酵素はカルモデュリンがすでに組み込まれているにもかかわらず、活性値が低い。活性を高めるために補酵素としてテトラヒドロbioプリテンが必要で、補酵素を合成するのに時間がかかるためとされている²⁾。

最も知られている NO の生理作用の一つである血管拡張作用の機序は、NO が細胞内の可溶性グアニル酸シクラーゼ酵素のヘム基と結合して活性化させ、グアニル酸シクラーゼは細胞内の GTP をサイクリック GMP (cGMP) に変換させ、その濃度を上昇させる。その結果、cGMP 依存性蛋白質リン酸化酵素を活性化させる。この cGMP 依存性蛋白質リン酸化酵素は平滑筋のミオシンを

脱リン酸化しつづけることによって筋収縮を抑制し、結果として、血管平滑筋の弛緩をもたらし、血管拡張作用を発現する³⁾。この cGMP は血小板凝集や白血球接着の抑制効果を発揮することで抗炎症性作用がある。また、NO には活性酸素のスキャベンジャーとしての直接的な役割もあり、プロスタグランジン合成酵素の鉄を還元化し、非活性化するなどの抗炎症性効果が報告されている⁴⁾。

活性酸素種の一つである過酸化水素が体の中でつくられ、それが微量金属元素、たとえば鉄イオンやその錯体と反応すると、ヒドロキシルラジカルが生まれる (フェントン反応)。NO は鉄イオンや錯体に作用してフェントン反応を抑制する効果をもっており、この NO の酸化作用が酸化ストレスによるアポトーシス発生の抑制効果をもつ機序の一つと考えられている⁴⁾。

このように NO の直接的な作用は抗炎症性作用、細胞保護などの役割が強いと考えられるが、NO の間接的な作用として酸素と反応して生成される2つのケミカルストレス、つまり窒素化ストレスと酸化ストレスを惹起する可能性が示唆されている。この両ストレスは炎症などの病態形成に深く関与しており、とくに誘導型 NO 合成酵素から産生される NO が関与しているものと推察されている⁵⁾。

NO は比較的安定な無機ラジカルであるが、他のラジカルとは異なりユニークな化学的反応性を示す。NO は、種々の酸化反応過程で NO 由来の反応性窒素酸化物

であるペルオキシナイトライト (ONOO⁻) や N₂O₃, N₂O₄ (NO₂) などによるニトロ化やニトロソ化反応を介する経路により, 生体内の幅広い生命現象にかかわっていることが明らかにされつつある^{6)~10)}.

とくにペルオキシナイトライトは毒性が強く, 比較的ゆっくりと他の分子を酸化する. その反応の一つが蛋白質のチロシン残基のニトロ化 (蛋白質のS-ニトロシ化) である. このNOによる蛋白質のニトロ化は, NOの「悪い面」を考えるうえで重要な鍵となる¹¹⁾.

免疫にNOがかかわっている

免疫細胞に対するNOの作用の重要なポイントは過剰な免疫反応を抑制することで組織破壊を防御している点である.

構成型NO合成酵素によって産生されるNOは好中球β2インテグリンを制御したり, Pセレクトリン産生を抑制, インターロイキン(IL)-8や単球走化性因子(monocyte chemoattractant protein: MCP)-1によって起こる白血球の走化性, 遊走能を制御したりするはたらきがある^{12)~15)}.

さらには, 血管壁への血小板の凝集を阻止することで炎症が悪化することを防御している¹⁶⁾.

また, 構成型NO合成酵素で産生されるNOは炎症を増悪させるTh1を制御し, 炎症性サイトカインを抑制し, 抗炎症性サイトカインを産生するTh2を活性化するはたらきがある¹⁷⁾.

一方, Th1サイトカイン, とくにIL-1α/インターフェロン(IFN)γ/腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor: TNF)-αのサイトカインカクテルによって起こる誘導型NO合成酵素の発現が, 抗炎症性サイトカインであるIL-4, IL-13によって抑制されることが報告された¹⁸⁾. しかしながらIL-10では抑制されなかった.

ヒトの炎症性腸疾患患者の腸管粘膜からT細胞やT細胞由来のサイトカインによって活性化された誘導型NO合成酵素の発現を制御している可能性が高まった¹⁹⁾²⁰⁾.

Th1由来の細胞炎症性サイトカインによって活性化された誘導型NO合成酵素の発現をTh2由来の抗炎症性サイトカインによって制御することで, 過剰なNO産生(20)

生を制御する生体防御システムが腸管内において構築されている可能性が強く支持される. しかしながら, 本来に過剰なNO産生は腸管にとって害になるのだろうか? この答えはいまだに解決されていない.

誘導型NO合成酵素から産生される大量のNOは細胞増殖を抑制し, アポトーシスを促進し, 細胞傷害を促す結果となっていることが報告されている^{21)~24)}.

NOが細胞増殖を抑制する機序としてRNAからDNA合成に必要なリボヌクレオチド還元酵素を非活性化することでDNA合成が抑制されると考えられている. この作用により, マクロファージから産生されるNOは癌細胞や細菌に対して生体防御の立場から有益だともいえる²²⁾²⁴⁾.

腸内細菌である大腸菌, サルモネラ菌などによって誘導型NO合成酵素が誘導されることから腸内細菌数を制御する役割の一端を誘導型NO合成酵素由来のNOが果たしていることは容易に推察できる¹⁸⁾²⁵⁾.

しかしながら, 誘導型NO合成酵素から産生されるNOが時として異常な免疫反応を構築し, 炎症を惹起する可能性があるという仮説のもとに, 炎症性腸疾患における誘導型NO合成酵素の発現が腸管炎症の立役者である可能性を数多くの研究で検討した.

腸管機能維持にNOがかかわっている

腸管に対するNOの作用を検討したのはネコ小腸を使用した研究が最初で, NO自身が腸管粘膜上皮に直接的な組織ダメージ, 機能不全をもたらさないことが報告された²⁶⁾. 内皮型NO合成酵素から産生されるNOは腸管の恒常性, 腸管上皮の透過性や血流維持には重要であることがあいついで報告された^{27)~29)}.

NOの血管拡張効果は消化管粘膜においてきわめて重要な効果をもたらしている.

種々の原因で起こった粘膜傷害に反応して粘膜血流が増加することはよく知られている³⁰⁾³¹⁾.

この血流増加によって酸の中和, 毒素を薄めたり, 組織修復, 血管新生を促したりなど, きわめて有益な効果をもたらしており, 粘膜保護に役立っている³²⁾³³⁾.

したがって, 内皮型NO合成酵素から産生されるNOを抑制することは腸管傷害ならびに機能不全をもたらす

ことが強く示唆される。

腸管上皮の透過性に関して、NOはとくに分子量の小さいものに関して制御していることが報告された²⁷⁾。

このNOの作用機序は腸管上皮細胞のcGMPの増加と粘膜マスト細胞からの血小板活性化因子(platelet-activating factor: PAF)とヒスタミン遊離を抑制する作用によって起こるものと推察されている³⁴⁾。

消化管における宿主防御機構において粘液や上皮細胞分泌液は、胆汁酸などによる刺激、毒素、細菌などから腸管を守るための重要なはたらきが期待されている。重要なのはNOによって腸管防御機構の中でおもな粘膜上皮の役割である粘液の分泌や腸液の分泌が制御されている点である^{35)~38)}。

しかしながら、過剰なNOが誘導型NO合成酵素によって産生されつづけると腸管粘膜の電解質輸送能が低下することも報告されている³⁹⁾⁴⁰⁾。

NOは細胞間結合による透過性や防御機構を変化させ、イオン輸送能に深く関与していることが報告されている⁴¹⁾。この細胞間透過性に関して、サイトカインであるインターフェロンによって変化を受けることは知られているが、この効果はインターフェロンによってNO産生が誘導されたことに起因する可能性がある^{42)~44)}。

炎症性腸疾患における腸管NO産生は亢進しているか

1990年代前半では、炎症性腸疾患におけるNOは動物だけでなくヒトにおける研究でも悪玉説が有力であったが、その結果はしばしば相反するものであった⁴⁵⁾。

誘導型NO合成酵素を直接的に測定することは困難であったため、アルギニンにNO合成酵素が作用するとNOとシトルリンが同等量できることを利用して比較的測定しやすいシトルリンを測定することで、誘導型NO合成酵素の活性を推察した。活動型潰瘍性大腸炎の直腸部の生検組織からシトルリン量が正常人より高い値が報告された。さらに、組織にNO合成酵素阻害薬を作用させることでシトルリン量が減少することも観察された⁴⁶⁾。潰瘍性大腸炎患者の粘膜組織には正常人にくらべて8倍も多くNO合成酵素が存在するが、クローン病患者ではその増加が認められないという報告がなされ

た⁴⁷⁾。

別の報告で、潰瘍性大腸炎では10倍、クローン病でも約4倍のNO合成酵素が存在することが報告され、クローン病におけるNO合成酵素の増加は相反する結果となった⁴⁸⁾。

その後、直接的にNOを測定する技術が登場し、管腔内のNOを直接測定する研究がはじまった。大腸内視鏡施行時に管腔内のガスを採取し、化学発光法にて測定した結果、正常人にくらべて潰瘍性大腸炎では100倍もNOが多く含まれていることが判明した⁴⁹⁾。

直腸内にカテーテルを留置しガスを採取する方法で比較した結果も同様で、活動性潰瘍性大腸炎、クローン病においても明らかにNOが多く含まれていることが報告された⁵⁰⁾。

また、病勢における比較では非活動期にくらべて活動期にNO量が多いことも報告された⁵¹⁾。

この直腸NO濃度を測定することで、炎症性腸疾患と過敏性腸炎との鑑別が可能であり⁵²⁾、さらに、炎症性腸疾患の疾患マーカーとしての有用性も指摘されている⁵³⁾。

直腸NO濃度が高いほどステロイドの治療効果が期待できるなど治療効果予測マーカーとして、さらにクローン病におけるインフリキシマブ治療効果を予測し、判定するバイオマーカーとして期待されている⁵⁴⁾⁵⁵⁾。

これまでの研究報告をまとめると、炎症性腸疾患ではNO合成酵素およびNO産生が亢進していることは間違いないようである。

腸管におけるNOを産生する細胞は何か

腸管でNOを産生する細胞同定に関する最初の報告は、ヒト大腸粘膜上皮細胞HT29を使用したもので、IL-1 α とIFN γ で刺激すると誘導型NO合成酵素が発現し、上清中にNO代謝産物が大量に含まれ、TNF- α で刺激を加えるとさらに増強することが報告された⁵⁶⁾。

炎症性腸疾患におけるNO産生は腸管内腔の粘膜上皮細胞からであろうと推察される¹⁸⁾。誘導型NO合成酵素の発現を免疫組織化学法で検討した結果、年齢をマッチさせた研究でも潰瘍性大腸炎の粘膜固有層に浸潤してきた炎症細胞と粘膜上皮細胞に発現していることが観察

された⁵⁷⁾。

クローン病においても陰窩膿瘍周囲の炎症部およびその近傍の粘膜上皮に限局して存在していることが報告されている⁵⁸⁾。

しかしながら、正常大腸粘膜においても誘導型 NO 合成酵素の発現を認めるとい報告もある⁵⁹⁾⁶⁰⁾。

潰瘍性大腸炎では神経型 NO 合成酵素が粘膜筋板で減少しており、内皮型 NO 合成酵素は逆に固有筋層で増加している⁶¹⁾。

中毒性巨大結腸症に関して大腸の粘膜固有筋板における誘導型 NO 合成酵素の発現がきわだって多いという報告がなされている⁶²⁾。

しかしながら、誘導型 NO 合成酵素発現は炎症性腸疾患に特有ではないことは明かである。なぜならば、感染性大腸炎と潰瘍性大腸炎の誘導型 NO 合成酵素の発現を検討した結果、両者とも粘膜上皮細胞において発現が増強しており、感染性大腸炎においても回復期にはその発現が減弱していた¹⁸⁾。

憩室炎でも誘導型 NO 合成酵素の発現は増強したことから、誘導型 NO 合成酵素の発現は炎症性腸疾患に特異的なものではなく、腸管炎症に伴う非特異的なものであろうと推察される⁵⁹⁾。

この点に関して非常に興味深い報告がなされている。特異的な粘膜の炎症がほとんどない膠原線維性腸炎で NO 産生が亢進していることから、NO が粘膜の炎症のメディエーターとしてとらえることができない可能性がでてきた⁶³⁾。

動物実験からみた NO の炎症性腸疾患へのかかわり

NO の炎症発症への関与について動物モデルでの検討は膨大な数にのぼる⁶⁴⁾⁶⁵⁾。

NO に加えて、活性酸素との反応物であるペルオキシナイトライドも実験的炎症性腸疾患の病態形成の重要な因子であると考えられている。とくに誘導型 NO 合成酵素の発現が起点となっていることが強く示唆されてきた^{66)~68)}。

NO とペルオキシナイトライドが炎症性腸疾患モデルでの腸炎発症に病因論的に関与している可能性を示唆し

た最初の実験は炎症腸管における誘導型 NO 合成酵素とペルオキシナイトライドの代謝物であるニトロチロシンの発現を免疫染色法で示した研究である⁶⁶⁾。

その後、腸炎モデルにおける誘導型 NO 合成酵素遺伝子の発現増強や、酵素の増加などが腸炎において観察された⁶⁷⁾。

さらに、動物モデルで経肛門的にペルオキシナイトライドを直腸に暴露したところ、肉眼的にも組織学的にも急性腸炎を発症した⁶⁹⁾。

臨床的にも抗ペルオキシナイトライド作用があるメサラジンが炎症性腸疾患で現在使用されている⁷⁰⁾。

誘導型 NO 悪玉説を支持する研究

1) NO 合成酵素阻害薬によって支持される

NO、とくに誘導型 NO 合成酵素から産生される NO が炎症性腸疾患において負の方向に導いているとする研究は、N^G-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル (L-NAME) という非選択的 NO 合成酵素阻害薬をモルモットの 2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 回腸炎を抑制できた報告に端を発する⁷¹⁾。

その後、アミノグアニジン (AG) という誘導型 NO 合成酵素に対する選択的阻害薬を使用した研究でもモルモット TNBS 回腸炎を抑制することが観察された⁶⁶⁾。

ラットを使用したペプチドグリカン/ポリサッカライドによる大腸炎モデルで L-NAME と AG によって炎症スコアが軽減し、血中の NO 代謝産物量が減少した⁷²⁾。

同じように TNBS やヨードアセトアミドによる大腸炎モデルでも L-NAME によって組織傷害が軽減し、誘導型 NO 合成酵素活性も半減化した⁴⁸⁾⁷³⁾。

大腸炎の自然発症モデルである *HLA-B27* トランスジェニックラットによる検討でも、L-NAME や AG によって血中の NO 代謝産物の増加が抑制され、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性増加も抑制され、腸炎が抑制された⁷⁴⁾。

TNBS 腸炎ラットモデルでも腸管炎症による腸管肥厚やマクロファージの浸潤も NO 合成阻害で抑制された⁷⁵⁾。

実験腸炎を使用してどの時期に NO 合成を阻害すると腸炎発生を抑制できるか否かを検討した研究報告がな

された。

TNBS 腸炎発症前、または発症して6時間後にそれぞれ非選択的 NO 合成酵素阻害薬である L-NAME で NO 合成酵素を阻害した結果、発症前では腸炎が悪化し、誘導型 NO 合成酵素の発現も増強した。ところが、6時間後に阻害することで、腸炎は抑制され、誘導型 NO 合成酵素の発現も抑制された。発症前に誘導型 NO 合成酵素を阻害することで、生体防御に必要な構成型 NO 合成酵素まで阻害されたためではないかと考えられている⁷⁶⁾。

最近の研究で使用される誘導型 NO 合成酵素阻害薬として選択性がきわめて高いアセトアミジン (1400W) によって TNBS 腸炎は抑制されるが、L-NAME では抑制されなかった⁷⁷⁾。

同じく 1400W を使用した別の TNBS 腸炎モデルでも肉眼的、組織学的に腸炎が軽減し、誘導型 NO 合成酵素活性が低下した⁷⁸⁾。

しかし、選択的誘導型 NO 合成酵素阻害薬である AG は腸炎を抑制するが、誘導型 NO 合成酵素活性とは相関しなかった⁷⁹⁾。

炎症だけでなく腸管の粘膜機能に関する研究からも選択的な誘導型 NO 合成酵素阻害薬が腸炎抑制に有効であることが支持されている。TNBS 腸炎モデルにおいて粘膜上皮の分泌能が低下するのを選択的誘導型 NO 合成酵素阻害剤によって防ぐことが可能で、さらには粘膜上皮のアポトーシスを抑制した³⁹⁾⁴⁰⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾。

さらに、腸管運動に関しても選択的な誘導型 NO 合成酵素で阻害することが有効であることが示唆されている。われわれ⁸²⁾⁸³⁾はデキストラン硫酸 (DSS) 腸炎モデルを利用して検討した結果、固有筋層の神経型 NO 合成酵素が抑制されていることを報告してきたが、最近、この神経型 NO 合成酵素の抑制によって腸炎初期における腸管運動亢進が起これ、その結果、管腔内の毒物の排泄、腸内細菌叢を制御していると考えられている。しかしながら、固有筋層に出現した誘導型 NO 合成酵素によってマスクされ、潰瘍性大腸炎における腸管運動の低下が出現し、腸内細菌叢の異常増殖などがおきやすく病態が悪化すると示唆されている⁸⁴⁾。

2) ノックアウトマウスによって支持される

誘導型 NO 合成酵素ノックアウトマウスに TNBS 腸炎を作製すると腸炎が軽減することが報告され、誘導型 NO 合成酵素から産生される NO が腸炎を増悪させると推察した⁸⁵⁾。さらに DSS 慢性腸炎を誘導型 NO 合成酵素ノックアウトマウスで作製するとワイルドにくらべてリンパ球浸潤や接着因子の発現が抑制されていて、慢性腸炎が軽症であった⁸⁶⁾⁸⁷⁾。加えて、DSS 腸炎をワイルドで作製し、選択的誘導型 NO 合成酵素阻害薬である 1400W を使用すると腸炎が軽減した⁸⁷⁾。

3) 炎症部位における発癌に NO が関わっている

慢性腸炎に伴う発癌に誘導型 NO 合成酵素から産生される NO が関与している可能性が示唆されている。酸化や窒素化によって起こる DNA 傷害によって発癌が炎症部位に起こるが⁸⁸⁾、NO が高濃度に存在することで染色体の突然変異や DNA 傷害が起きることも報告されている^{89)~91)}。

炎症性腸疾患モデルにおいて組織の酸化ストレスの指標で、DNA 傷害を引き起こす 8-オキソ-2-デオキシグアノシン (8-oxodG) が、誘導型 NO 合成酵素の強発現する粘膜上皮細胞に p53 遺伝子とともに出現していた⁹²⁾。同様な結果が、炎症性腸疾患の臨床例でも報告された⁹³⁾。

誘導型 NO 合成酵素によって発現誘導されるヘムオキシゲナーゼ (HO)-1 はアポトーシスを強く阻害することから、炎症が遷延し、発癌リスクが高まる可能性が指摘されており、炎症部位における癌化のプロセスの一つと考えられる⁹⁴⁾。

誘導型 NO 善玉説を支持する研究

1) NO 合成酵素によって支持される

TNBS 腸炎ラットモデルで非選択的 NO 合成酵素阻害薬である N^G-モノメチル-L-アルギニン (L-NMMA) では腸炎が増悪した⁹⁵⁾。

アカゲザルの自然発症型腸炎はヒトの潰瘍性大腸炎に類似しているが、このアカゲザルを L-N^G-(1-イミノエチル)-リシン (L-NIL) や AG など選択的誘導型 NO 合成酵素阻害剤を使用しても臨床症状 (下痢など) 組織学

的スコアで改善が認められなかった⁹⁶⁾。

選択的誘導型 NO 合成酵素阻害薬である AG の前投与は L-NAME 同様に腸炎を増悪させることが TNBS 腸炎ラットモデルで生化学的にも肉眼的スコアでも観察された⁹⁷⁾。

DSS 腸炎ラットモデルで L-NAME, AG ともに腸炎を増悪させたが, TNBS 腸炎ラットモデルでは両者は腸炎に影響を及ぼさなかったという報告もなされ, 動物モデルでの違いも示唆された⁹⁸⁾。

2) NO ドナーによって支持される

NO ドナーである NONOate を DSS 腸炎マウスモデルに投与すると, 腸炎に伴う体重減少, 腸管長の短縮, IL-12, IFN γ の産生を軽減させ, 腸炎の程度を軽減させた⁹⁹⁾。NO ドナーが組み込まれたステロイド剤 NCX-1015 を TNBS 腸炎マウスモデルに投与したところ腸炎が抑制された¹⁰⁰⁾。

NO ドナーに関して, 最近, 新しい NO ドナーである LA-419 をインドメタシン腸炎モデルで, 腸炎だけでなく腸管運動の改善, バクテリアルトランスロケーションの改善をもたらしたという報告がなされ, 炎症性腸疾患における NO ドナーが新たな治療薬としての可能性が期待されている¹⁰¹⁾。

3) ノックアウトマウスによって支持される

誘導型 NO 合成酵素ノックアウトマウスに酢酸による急性腸炎を作製し, ワイルドと比較すると肉眼的所見で増悪がみられ, ワイルドでは7日程度で回復する腸炎が, まったく回復しなかった¹⁰²⁾。

急性期では TNBS 腸炎でも同様な結果であったが, 慢性期においてはワイルドとの差が認められなかった¹⁰³⁾。

彼らはワイルドでは粘膜上皮細胞に誘導型 NO 合成酵素活性が高まることで急性期にそこから産生される NO が細胞保護的にはたらくものと考えていたが, 実際には組織学的な証明はできなかった。この点はヒト腸粘膜上皮細胞や他の腸炎モデルで認められる誘導型 NO 合成酵素の炎症早期からの強い発現とは大きく異なる⁸⁵⁾。

その後, 彼ら¹⁰⁴⁾は自然発症型腸炎を起こす IL-10 ノックアウトマウスで誘導型 NO 合成酵素遺伝子をノックアウトしたダブルノックアウトマウスを使用して検討したが, コントロールとくらべて腸炎が軽減することはなかった。

構成型 NO 合成酵素から産生される NO は腸管にとって重要な機能維持因子であることが NO 研究当初から強く示唆されてきた²⁷⁾²⁹⁾³⁵⁾。

ノックアウトマウスを使用した研究でも同様で, 内皮型 NO 合成酵素ノックアウトマウスに TNBS 腸炎を起こすと腸炎が容易に発症し, ゴブレット細胞が減少, ムチン産生が減少, バクテリアルトランスロケーションが増悪するなど, 腸炎が増悪した¹⁰⁵⁾。

内皮型 NO 合成酵素が白血球の内皮細胞への接着などに抑制的にはたらくことが報告されてきた^{12)~15)}。

内皮型 NO 合成酵素ノックアウトマウスでも白血球浸潤や接着因子 mucosal vascular addressin cell adhesion molecule (MAdCAM)-1 の発現が増強し, 炎症が増悪し, 内皮型 NO 合成酵素の白血球の血管内皮に対する作用を抑制する効果が支持された¹⁰⁶⁾。

ノックアウトマウスを使用した動物研究で内皮型 NO 合成酵素は急性腸炎で細胞防御のはたらきが期待される結果であるが, 慢性炎症では誘導型 NO 合成酵素から産生される NO は組織傷害を促す因子である可能性が高いと考えられる。

今後の期待される研究とは何か

誘導型 NO 合成酵素のプロモータ領域には 5 塩基 (CCTTT) のくり返し数が異なる遺伝子多型があり, 炎症性腸疾患発症リスクと関連することが報告された¹⁰⁷⁾。

今後, 人種の違いなどを考慮した地球規模の検討が必要であると考えられる。

NO の基質であるアルギニンは NO 産生量の規定因子であるが, そのアルギニン分解酵素であるアルギナーゼが炎症性腸疾患患者の微小血管において増加していることで内皮型 NO 合成酵素による NO 産生が抑制され, 腸炎が増悪している可能性が指摘された¹⁰⁸⁾。

今後はアルギナーゼなど NO 合成に関係する因子について焦点をあてて検討することが NO の役割を正確

に捉えることにつながると思われる。

おわりに

NO が生理活性物質として生体内で産生されることが明らかとなって約 20 年である。炎症性腸疾患への NO のかわりを明らかにするための精力的な研究がおこなわれてきた。その結果、NO 産生が炎症性腸疾患で非特異的に誘導され、病態形成に関与するだけでなく、構成型 NO とともに、生体防御にも関与する NO の二面性が炎症性腸疾患で顕性化した。



文 献

- 1) Knowles RG, Moncada S : Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J* **298** : 249-258, 1994
- 2) Stuehr DJ, Griffith OW : Mammalian nitric oxide synthases. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* **65** : 287-346, 1992
- 3) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* **43** : 109-142, 1991
- 4) Rubbo H, Radi R, Trujillo M *et al* : Nitric oxide regulation of superoxide and peroxynitrite-dependent lipid peroxidation. Formation of novel nitrogen-containing oxidized lipid derivatives. *J Biol Chem* **269** : 26066-26075, 1994
- 5) Grisham MB, Jourdeuil D, Wink DA : Nitric oxide. I. Physiological chemistry of nitric oxide and its metabolites : implications in inflammation. *Am J Physiol* **276** : G315-G321, 1999
- 6) Tamir S, Tannenbaum SR : The role of nitric oxide (NO.) in the carcinogenic process. *Biochim Biophys Acta* **1288** : F31-F36, 1996
- 7) Stamler JS, Jia L, Eu JP *et al* : Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient. *Science* **276** : 2034-2037, 1997
- 8) Wink DA, Cook JA, Kim SY *et al* : Superoxide modulates the oxidation and nitrosation of thiols by nitric oxide-derived reactive intermediates. Chemical aspects involved in the balance between oxidative and nitrosative stress. *J Biol Chem* **272** : 11147-11151, 1997
- 9) Wink DA, Mitchell JB : Chemical biology of nitric oxide : Insights into regulatory, cytotoxic, and cytoprotective mechanisms of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* **25** : 434-456, 1998
- 10) Lander HM, Milbank AJ, Tauras JM *et al* : Redox regulation of cell signalling. *Nature* **381** : 380-381, 1996
- 11) Beckman JS, Koppenol WH : Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite : the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* **271** : C1424-C1437, 1996
- 12) Davenpeck KL, Gauthier TW, Lefer AM : Inhibition of endothelial-derived nitric oxide promotes P-selectin expression and actions in the rat microcirculation. *Gastroenterology* **107** : 1050-1058, 1994
- 13) Banick PD, Chen Q, Xu YA *et al* : Nitric oxide inhibits neutrophil β_2 integrin function by inhibiting membrane-associated cyclic GMP synthesis. *J Cell Physiol* **172** : 12-24, 1997
- 14) Sato E, Simpson KL, Grisham MB *et al* : Effects of reactive oxygen and nitrogen metabolites on MCP-1-induced monocyte chemotactic activity in vitro. *Am J Physiol* **277** : L543-L549, 1999
- 15) Sato E, Simpson KL, Grisham MB *et al* : Reactive nitrogen and oxygen species attenuate interleukin-8-induced neutrophil chemotactic activity in vitro. *J Biol Chem* **275** : 10826-10830, 2000
- 16) Radomski MW, Palmer RM, Moncada S : Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium. *Lancet* **ii** : 1057-1058, 1987
- 17) Huang FP, Niedbala W, Wei XQ *et al* : Nitric oxide regulates Th1 cell development through the inhibition of IL-12 synthesis by macrophages. *Eur J Immunol* **28** : 4062-4070, 1998
- 18) Kolios G, Rooney N, Murphy CT *et al* : Expression of inducible nitric oxide synthase activity in human colon epithelial cells : modulation by T lymphocyte derived cytokines. *Gut* **43** : 56-63, 1998
- 19) Sartor RB : Cytokines in intestinal inflammation : pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology* **106** : 533-539, 1994
- 20) Kolios G, Petoumenos C, Nakos A : Mediators of inflammation : production and implication in inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* **45** : 1601-1609, 1998
- 21) Radi R, Beckman JS, Bush KM *et al* : Peroxynitrite oxidation of sulfhydryls. The cytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J Biol Chem* **266** : 4244-4250, 1991
- 22) Tepperman BL, Brown JF, Whittle BJ : Nitric oxide synthase induction and intestinal epithelial cell viability in rats. *Am J Physiol* **265** : G214-G218, 1993
- 23) Messmer UK, Ankarcona M, Nicotera P *et al* : p53 expression in nitric oxide-induced apoptosis. *FEBS Lett* **355** : 23-26, 1994

- 24) Fukuo K, Inoue T, Morimoto S *et al* : Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. A possible mechanism of neovascularization in atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* **95** : 669-676, 1995
- 25) Witthöft T, Eckmann L, Kim JM *et al* : Enteroinvasive bacteria directly activate expression of iNOS and NO production in human colon epithelial cells. *Am J Physiol* **275** : G564-G571, 1998
- 26) Kubes P, Reinhardt PH, Payne D *et al* : Excess nitric oxide does not cause cellular, vascular, or mucosal dysfunction in the cat small intestine. *Am J Physiol* **269** : G34-G41, 1995
- 27) Kubes P : Nitric oxide modulates epithelial permeability in the feline small intestine. *Am J Physiol* **262** : G1138-G1142, 1992
- 28) Moncada S : The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine : nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand* **145** : 201-227, 1992
- 29) Alican I, Kubes P : A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and dysfunction. *Am J Physiol* **270** : G225-G237, 1996
- 30) Holzer P, Sametz W : Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons. *Gastroenterology* **91** : 975-981, 1986
- 31) Pique JM, Whittle BJ, Esplugues JV : The vasodilator role of endogenous nitric oxide in the rat gastric microcirculation. *Eur J Pharmacol* **174** : 293-296, 1989
- 32) Holzer P, Pabst MA, Lippe IT *et al* : Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach. *Gastroenterology* **98** : 838-848, 1990
- 33) Lippe IT, Holzer P : Participation of endothelium-derived nitric oxide but not prostacyclin in the gastric mucosal hyperaemia due to acid back-diffusion. *Br J Pharmacol* **105** : 708-714, 1992
- 34) Kanwar S, Wallace JL, Befus D *et al* : Nitric oxide synthesis inhibition increases epithelial permeability via mast cells. *Am J Physiol* **266** : G222-G229, 1994
- 35) Brown JF, Keates AC, Hanson PJ *et al* : Nitric oxide generators and cGMP stimulate mucus secretion by rat gastric mucosal cells. *Am J Physiol* **265** : G418-G422, 1993
- 36) Wilson KT, Vaandrager AB, De Vente J *et al* : Production and localization of cGMP and PGE2 in nitroprusside-stimulated rat colonic ion transport. *Am J Physiol* **270** : C832-C840, 1996
- 37) MacNaughton WK : Nitric oxide-donating compounds stimulate electrolyte transport in the guinea pig intestine *in vitro*. *Life Sci* **53** : 585-593, 1993
- 38) Tamai H, Gaginella TS : Direct evidence for nitric oxide stimulation of electrolyte secretion in the rat colon. *Free Radic Res Commun* **19** : 229-239, 1993
- 39) MacNaughton WK, Lowe SS, Cushing K : Role of nitric oxide in inflammation-induced suppression of secretion in a mouse model of acute colitis. *Am J Physiol* **275** : G1353-G1360, 1998
- 40) Asfaha S, Bell CJ, Wallace JL *et al* : Prolonged colonic epithelial hyporesponsiveness after colitis : role of inducible nitric oxide synthase. *Am J Physiol* **276** : G703-G710, 1999
- 41) Menconi MJ, Unno N, Smith M *et al* : Nitric oxide donor-induced hyperpermeability of cultured intestinal epithelial monolayers : role of superoxide radical, hydroxyl radical, and peroxynitrite. *Biochim Biophys Acta* **1425** : 189-203, 1998
- 42) Madara JL, Stafford J : Interferon- γ directly affects barrier function of cultured intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* **83** : 724-727, 1989
- 43) Chavez AM, Menconi MJ, Hodin RA *et al* : Cytokine-induced intestinal epithelial hyperpermeability : role of nitric oxide. *Crit Care Med* **27** : 2246-2251, 1999
- 44) Sugi K, Musch MW, Field M *et al* : Inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase by interferon γ down-regulates intestinal epithelial transport and barrier function. *Gastroenterology* **120** : 1393-1403, 2001
- 45) Boughton-Smith NK : Pathological and therapeutic implications for nitric oxide in inflammatory bowel disease. *J R Soc Med* **87** : 312-314, 1994
- 46) Middleton SJ, Shorthouse M, Hunter JO : Increased nitric oxide synthesis in ulcerative colitis. *Lancet* **341** : 465-466, 1993
- 47) Boughton-Smith NK, Evans SM, Hawkey CJ *et al* : Nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lancet* **342** : 338-340, 1993
- 48) Rachmilewitz D, Karmeli F, Okon E : Sulfhydryl blocker-induced rat colonic inflammation is ameliorated by inhibition of nitric oxide synthase. *Gastroenterology* **109** : 98-106, 1995
- 49) Lundberg JO, Hellström PM, Lundberg JM *et al* : Greatly increased luminal nitric oxide in ulcerative colitis. *Lancet* **344** : 1673-1674, 1994
- 50) Ljung T, Herulf M, Beijer E *et al* : Rectal nitric oxide assessment in children with Crohn disease and ulcerative colitis. Indicator of ileocaecal and colorectal affection. *Scand J Gastroenterol* **36** : 1073-1076, 2001
- 51) Ljung T, Beijer E, Herulf M *et al* : Increased rectal nitric

- oxide in children with active inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **34** : 302-306, 2002
- 52) Reinders CI, Herulf M, Ljung T *et al* : Rectal mucosal nitric oxide in differentiation of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* **3** : 777-783, 2005
- 53) Reinders CA, Jonkers D, Janson EA *et al* : Rectal nitric oxide and fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* **42** : 1151-1157, 2007
- 54) Ljung T, Lundberg S, Varsanyi M *et al* : Rectal nitric oxide as biomarker in the treatment of inflammatory bowel disease : responders versus nonresponders. *World J Gastroenterol* **12** : 3386-3392, 2006
- 55) Ljung T, Axelsson LG, Herulf M *et al* : Early changes in rectal nitric oxide and mucosal inflammatory mediators in Crohn's colitis in response to infliximab treatment. *Aliment Pharmacol Ther* **25** : 925-932, 2007
- 56) Kolios G, Brown Z, Robson RL *et al* : Inducible nitric oxide synthase activity and expression in a human colonic epithelial cell line, HT-29. *Br J Pharmacol* **116** : 2866-2872, 1995
- 57) Godkin AJ, De Belder AJ, Villa L *et al* : Expression of nitric oxide synthase in ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* **26** : 867-872, 1996
- 58) Leonard N, Bishop AE, Polak JM *et al* : Expression of nitric oxide synthase in inflammatory bowel disease is not affected by corticosteroid treatment. *J Clin Pathol* **51** : 750-753, 1998
- 59) Singer II, Kawka DW, Scott S *et al* : Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* **111** : 871-885, 1996
- 60) Roberts PJ, Riley GP, Morgan K *et al* : The physiological expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the human colon. *J Clin Pathol* **54** : 293-297, 2001
- 61) Vento P, Kiviluoto T, Järvinen HJ *et al* : Changes in distribution of three isoforms of nitric oxide synthase in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* **36** : 180-189, 2001
- 62) Mourelle M, Casellas F, Guarner F *et al* : Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with toxic megacolon. *Gastroenterology* **109** : 1497-1502, 1995
- 63) Perner A, Nordgaard I, Matzen P *et al* : Colonic production of nitric oxide gas in ulcerative colitis, collagenous colitis and uninfamed bowel. *Scand J Gastroenterol* **37** : 183-188, 2002
- 64) Kolios G, Valatas V, Ward SG : Nitric oxide in inflammatory bowel disease : a universal messenger in an unsolved puzzle. *Immunology* **113** : 427-437, 2004
- 65) Cross RK, Wilson KT : Nitric oxide in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* **9** : 179-189, 2003
- 66) Miller MJ, Thompson JH, Zhang XJ *et al* : Role of inducible nitric oxide synthase expression and peroxynitrite formation in guinea pig ileitis. *Gastroenterology* **109** : 1475-1483, 1995
- 67) Ribbons KA, Zhang XJ, Thompson JH *et al* : Potential role of nitric oxide in a model of chronic colitis in rhesus macaques. *Gastroenterology* **108** : 705-711, 1995
- 68) Kankuri E, Asmawi MZ, Korpela R *et al* : Induction of iNOS in a rat model of acute colitis. *Inflammation* **23** : 141-152, 1999
- 69) Rachmilewitz D, Stampler JS, Karmeli F *et al* : Peroxynitrite-induced rat colitis—a new model of colonic inflammation. *Gastroenterology* **105** : 1681-1688, 1993
- 70) Sandoval M, Ronzio RA, Muanza DN *et al* : Peroxynitrite-induced apoptosis in epithelial (T84) and macrophage (RAW 264.7) cell lines : effect of legume-derived polyphenols (phytolens). *Nitric Oxide* **1** : 476-483, 1997
- 71) Miller MJ, Sadowska-Krowicka H, Chotinaruemol S *et al* : Amelioration of chronic ileitis by nitric oxide synthase inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* **264** : 11-16, 1993
- 72) Grisham MB, Specian RD, Zimmerman TE : Effects of nitric oxide synthase inhibition on the pathophysiology observed in a model of chronic granulomatous colitis. *J Pharmacol Exp Ther* **271** : 1114-1121, 1994
- 73) Rachmilewitz D, Stampler JS, Bachwich D *et al* : Enhanced colonic nitric oxide generation and nitric oxide synthase activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* **36** : 718-723, 1995
- 74) Aiko S, Grisham MB : Spontaneous intestinal inflammation and nitric oxide metabolism in HLA-B27 transgenic rats. *Gastroenterology* **109** : 142-150, 1995
- 75) Hogaboam CM, Jacobson K, Collins SM *et al* : The selective beneficial effects of nitric oxide inhibition in experimental colitis. *Am J Physiol* **268** : G673-G684, 1995
- 76) Kiss J, Lamarque D, Delchier JC *et al* : Time-dependent actions of nitric oxide synthase inhibition on colonic inflammation induced by trinitrobenzene sulphonic acid in rats. *Eur J Pharmacol* **336** : 219-224, 1997
- 77) Kankuri E, Vaali K, Knowles RG *et al* : Suppression of acute experimental colitis by a highly selective inducible nitric-oxide synthase inhibitor, N-[3-(aminomethyl) benzyl] acetamidine. *J Pharmacol Exp Ther* **298** : 1128-1132, 2001
- 78) Menchén LA, Colón AL, Moro MA *et al* : N-(3-(amino-

- methyl) benzyl) acetamidine, an inducible nitric oxide synthase inhibitor, decreases colonic inflammation induced by trinitrobenzene sulphonic acid in rats. *Life Sci* **69** : 479-491, 2001
- 79) Obermeier F, Kojouharoff G, Hans W *et al* : Interferon-gamma (IFN- γ)-and tumour necrosis factor (TNF)-induced nitric oxide as toxic effector molecule in chronic dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Clin Exp Immunol* **116** : 238-245, 1999
- 80) Asfaha S, MacNaughton WK, Appleyard CB *et al* : Persistent epithelial dysfunction and bacterial translocation after resolution of intestinal inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **281** : G635-G644, 2001
- 81) Yue G, Lai PS, Yin K *et al* : Colon epithelial cell death in 2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis is associated with increased inducible nitric-oxide synthase expression and peroxynitrite production. *J Pharmacol Exp Ther* **297** : 915-925, 2001
- 82) Takahashi T, Nakamura K, Itoh H *et al* : Impaired expression of nitric oxide synthase in the gastric myenteric plexus of spontaneously diabetic rats. *Gastroenterology* **113** : 1535-1544, 1997
- 83) Kono T, Chisato N, Ebisawa Y *et al* : Impaired nitric oxide production of the myenteric plexus in colitis detected by a new bioimaging system. *J Surg Res* **117** : 329-338, 2004
- 84) Porras M, Martin MT, Torres R *et al* : Cyclical upregulated iNOS and long-term downregulated nNOS are the bases for relapse and quiescent phases in a rat model of IBD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **290** : G423-G430, 2006
- 85) Zingarelli B, Szabó C, Salzman AL : Reduced oxidative and nitrosative damage in murine experimental colitis in the absence of inducible nitric oxide synthase. *Gut* **45** : 199-209, 1999
- 86) Hokari R, Kato S, Matsuzaki K *et al* : Reduced sensitivity of inducible nitric oxide synthase-deficient mice to chronic colitis. *Free Radic Biol Med* **31** : 153-163, 2001
- 87) Krieglstein CF, Cerwinka WH, Laroux FS *et al* : Regulation of murine intestinal inflammation by reactive metabolites of oxygen and nitrogen : divergent roles of superoxide and nitric oxide. *J Exp Med* **194** : 1207-1218, 2001
- 88) Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S *et al* : Oxidative and nitrate DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem* **387** : 365-372, 2006
- 89) Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM *et al* : DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science* **254** : 1001-1003, 1991
- 90) Nguyen T, Brunson D, Crespi CL *et al* : DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89** : 3030-3034, 1992
- 91) Liu RH, Hotchkiss JH : Potential genotoxicity of chronically elevated nitric oxide : a review. *Mutat Res* **339** : 73-89, 1995
- 92) Ding X, Hiraku Y, Ma N *et al* : Inducible nitric oxide synthase-dependent DNA damage in mouse model of inflammatory bowel disease. *Cancer Sci* **96** : 157-163, 2005
- 93) Dincer Y, Erzin Y, Himmetoglu S *et al* : Oxidative DNA damage and antioxidant activity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* **52** : 1636-1641, 2007
- 94) Dijkstra G, Blokzijl H, Bok L *et al* : Opposite effect of oxidative stress on inducible nitric oxide synthase and haem oxygenase-1 expression in intestinal inflammation : anti-inflammatory effect of carbon monoxide. *J Pathol* **204** : 296-303, 2004
- 95) Hosoi T, Goto H, Arisawa T *et al* : Role of nitric oxide synthase inhibitor in experimental colitis induced by 2, 4, 6-trinitrobenzene sulphonic acid in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **28** : 9-12, 2001
- 96) Ribbons KA, Currie MG, Connor JR *et al* : The effect of inhibitors of inducible nitric oxide synthase on chronic colitis in the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* **280** : 1008-1015, 1997
- 97) Dikopoulos N, Nüssler AK, Liptay S *et al* : Inhibition of nitric oxide synthesis by aminoguanidine increases intestinal damage in the acute phase of rat TNB-colitis. *Eur J Clin Invest* **31** : 234-239, 2001
- 98) Yoshida Y, Iwai A, Itoh K *et al* : Role of inducible nitric oxide synthase in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **14** (Suppl 1) : 26-32, 2000
- 99) Salas A, Gironella M, Salas A *et al* : Nitric oxide supplementation ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Lab Invest* **82** : 597-607, 2002
- 100) Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E *et al* : NCX-1015, a nitric-oxide derivative of prednisolone, enhances regulatory T cells in the lamina propria and protects against 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **99** : 15770-15775, 2002
- 101) Porras M, Martin MT, Teran E *et al* : The NO-donor LA-419 prevents intestinal dysmotility, bacterial translocation and inflammation in a rat model of enteritis. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007 (DOI : 10.1124/jpet.107.129189)
- 102) McCafferty DM, Mudgett JS, Swain MG *et al* : Inducible nitric oxide synthase plays a critical role in resolving

- intestinal inflammation. *Gastroenterology* **112** : 1022-1027, 1997
- 103) McCafferty DM, Miampamba M, Sihota E *et al* : Role of inducible nitric oxide synthase in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in mice. *Gut* **45** : 864-873, 1999
- 104) McCafferty DM, Sihota E, Muscara M *et al* : Spontaneously developing chronic colitis in IL-10/iNOS double-deficient mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **279** : G90-G99, 2000
- 105) Vallance BA, Dijkstra G, Qiu B *et al* : Relative contributions of NOS isoforms during experimental colitis : endothelial-derived NOS maintains mucosal integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **287** : G865-G874, 2004
- 106) Sasaki M, Bharwani S, Jordan P *et al* : Increased disease activity in eNOS-deficient mice in experimental colitis. *Free Radic Biol Med* **35** : 1679-1687, 2003
- 107) Martín MC, Martínez A, Mendoza JL *et al* : Influence of the inducible nitric oxide synthase gene (*NOS2A*) on inflammatory bowel disease susceptibility. *Immunogenetics* **59** : 833-837, 2007
- 108) Horowitz S, Binion DG, Nelson VM *et al* : Increased arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **292** : G1323-G1336, 2007

この・とおる

河野 透 旭川医科大学外科学講座消化器病態外科学分野

札幌生まれ。

臨床テーマは、炎症性腸疾患の外科治療と大腸癌の外科手術と化学療法。

研究テーマは、炎症性腸疾患の治療薬と手術法の開発。

趣味はゴルフ、野球、ワイン。
