

論 文 内 容 要 旨

題目 Urokinase-type plasminogen activator blockade ameliorates experimental colitis in mice

(ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータの阻害はマウス実験的腸炎を改善する)

著者 Yoshifumi Kida, Toshiya Okahisa, Yasushi Sato, Masahiro Bando, Shota Fujimoto, Beibei Ma, Tadahiko Nakagawa, Tomoyuki Kawaguchi, Fumika Nakamura, Koichi Okamoto, Hiroshi Miyamoto, Masahiro Sogabe, Koichi Tsuneyama, Tetsuji Takayama
2023年2月18日発行
Scientific Reports に発表済
Article number : 第13巻第1号 2899
DOI : 10.1038/s41598-023-29824-1

内容要旨

潰瘍性大腸炎は、びまん性の炎症が直腸から連続的に大腸に広がる原因不明の難治性腸疾患である。潰瘍性大腸炎の病因として、遺伝的要因、環境因子、腸内細菌、免疫異常などの関与が知られているが、十分には解明されていない。一方、潰瘍性大腸炎における炎症や潰瘍の形成には血管新生関連因子の関与が示唆されているが、その詳細な機序は不明である。

まず潰瘍性大腸患者と内視鏡検査により異常を認めなかった健常人の大腸組織を用いて血管新生関連因子の発現を抗体アレイにより調べたところ、潰瘍性大腸炎患者の大腸炎組織では健常人の非炎症組織に比べて matrix metalloproteinase-8(MMP-8)、uPA、plasminogen、hepatocyte growth factor(HGF)、endoglin の5つの血管新生関連因子が最も高い発現を示した。また、潰瘍性大腸患者の大腸炎組織 21 検体と非大腸炎組織 16 検体を生検採取して5つの血管新生関連因子の mRNA 発現を real-time PCR で定量化して比較検討したところ、潰瘍性大腸炎患者の大腸炎組織では、これらの5つの血管新生関連因子のうち、uPA、HGF、MMP-8 の発現が有意に高く、とくに uPA 発現は内視鏡的な炎症の程度と強く相関した。さらに、潰瘍性大腸炎組織の連続切片の共通断面を上方に向けてスライドグラスに貼り付けミラー切片を作成し、分割

様式(8)

された細胞の同一断面を uPA と細胞マーカーの二つの抗体で染色することにより uPA の発現細胞を調べたところ、uPA は myeloperoxidase (MPO) 陽性好中球に共発現していた。蛍光免疫二重染色でも同様に uPA が好中球に発現していた。そこで、uPA ノックアウトマウスおよび野生型(対照)マウスに 2% dextran sulfate sodium (DSS) を投与して腸炎を誘発し、炎症の程度を比較検討した。その結果、uPA ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べて、腸炎の組織学的スコアは有意に低下し、腸炎が軽減していた。また DSS 腸炎モデルマウスに uPA 阻害薬 (UK122 2mg/kg または 4mg/kg) または vehicle を腹腔内投与し、その抗炎症効果を検討したところ、UK122 4mg/kg 投与群では vehicle 投与群に比べて疾患活動性スコアおよび組織学的スコアは有意に低下し、腸炎は軽減していた。さらに、マウス大腸炎組織における 23 種類のサイトカイン/ケモカインの発現を調べたところ、uPA ノックアウトマウスおよび UK122 投与マウスのいずれにおいても、対照マウスに比べて RANTES 発現の有意な低下を認めた。RANTES は好酸球、リンパ球、単球などに対して遊走活性を持つケモカインであり、RANTES の発現が低下することにより、炎症局所への炎症細胞の遊走が減少し、大腸炎が軽減したと考えられる。

以上より、潰瘍性大腸炎患者では大腸炎組織に浸潤した好中球に uPA が高発現しており、その重症度と相関することが示された。また、マウス大腸炎モデルでは、uPA を阻害することにより RANTES の低下を伴い大腸炎が改善した。uPA を標的とした潰瘍性大腸炎治療の有効性が示唆された。