

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1578 号	氏名	喜田 慶史
審査委員	主査 安友 康二 副査 島田 光生 副査 西岡 安彦		

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
(主任教授 高山 哲治)

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難治性腸疾患であり、その病因として免疫異常、遺伝的要因、腸内細菌、などの関与が報告されているが、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因子の関与が示唆されているが、その詳細は不明である。そこで本研究では、まず潰瘍性大腸炎組織における血管新生関連因子の発現を抗体アレイや real-time PCR により検討した。次いで、潰瘍性大腸炎組織で発現の高かった urokinase-type plasminogen activator (uPA) のノックアウトマウスおよび uPA 阻害剤を投与したマウスモデルを用いた実験により、潰瘍性大腸炎における uPA 発現の意義を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. 潰瘍性大腸炎組織では健常人大腸組織に比べて matrix metalloproteinase-8、uPA、plasminogen、hepatocyte growth factor、endoglin の 5 つの血管新生関連因子が最も高い発現を示し、このうち uPA 発現は内視鏡的な炎症の程度と有意に相関した。
2. 潰瘍性大腸炎組織を用いて uPA の発現細胞を免疫染色で調べたところ、uPA は myeloperoxidase と共染色され、好中球に発現していると考えられた。
3. uPA ノックアウトマウスに 2% dextran sulfate sodium(DSS) を投与して腸炎を誘発したところ、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程度が有意に低減した。
4. DSS 腸炎モデルマウスに選択的 uPA 阻害剤または vehicle を腹腔内投与したところ、阻害剤投与群では vehicle 投与群に比べて腸炎の程度が有意に低減した。
5. 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 uPA 阻害剤投与マウスのいずれにおいても、対照群に比べて RANTES 発現の有意な低下を認めた。

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、uPA は RANTES を介して潰瘍性大腸炎の増悪因子となっていることが示唆された。本研究は、今後の潰瘍性大腸炎の病態解明や治療薬開発に大きく寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。