

氏名	高橋 索真
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第5443号
学位授与の日付	平成29年3月24日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	A Novel Role of Spred2 in the Colonic Epithelial Cell Homeostasis and Inflammation (大腸粘膜上皮細胞の恒常性と炎症における、Spred2の新たな役割)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 柳井広之 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

迅速で適切な粘膜治癒は、潰瘍性大腸炎患者において重要である。我々はRas/Raf/ERK 経路を抑制するSprouty-related EVH1-domain-containing proteins の一つであるSpred2の大腸粘膜上皮細胞の恒常性と炎症における役割を検討した。定常状態のSpred2ノックアウト(KO)マウスではwild type マウスに比べて上皮細胞の増殖が亢進しており、cadherin 1の発現が亢進しており、潰瘍性大腸炎の実験腸炎モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)による腸炎が軽微であった。骨髄キメラマウスモデルによる検討では、非造血細胞によるSpred2の欠損群でDSS腸炎が軽微であった。DSSにアゾキシメタンを併用した潰瘍性大腸炎関連発癌モデルでは、Spred2 KOマウスにおける腫瘍数がwild type マウスに比べて有意に少なかった。以上より、Spred2は潰瘍性大腸炎の治療において、新たな治療標的となりうる可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、Ras/Raf/ERK 経路の抑制因子である Spred2 に着目し、そのノックアウト (KO) マウスにおいてデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) により誘発される大腸炎が軽微であることを明らかにすることで、Spred2 の大腸粘膜上皮細胞の恒常性と炎症における重要性を示した基礎研究である。

Spred2 KO マウスでは、大腸粘膜上皮の細胞増殖が亢進しており、またタイトジャンクションが強固に機能しているため、炎症細胞浸潤が少なかったと考えられた。DSS にアゾキシメタンを併用する潰瘍性大腸炎関連発癌モデルで、Spred2 KO マウスでは腫瘍数が有意に減少しており、潰瘍性大腸炎の治療においても Spred2 は新たな標的となる可能性が示唆された。さらに、ヒト大腸上皮細胞で Spred2 を抑制すると、細胞の遊走・増殖の有意な上昇が認められた。

本研究は、Spred2 を抑制することで、潰瘍性大腸炎患者の炎症を軽微化できる可能性を示した点で重要であり、本研究は価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。