

氏 名 多田 育賢  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第450号  
学位授与年月日 平成28年3月4日  
審査委員 主査 教授 原田 守  
副査 教授 森田 栄伸  
副査 教授 猪俣 泰典

## 論文審査の結果の要旨

過敏性腸症候群 irritable bowel syndrome (IBS) は腸の過敏運動を主因とする腸疾患であり、内視鏡検査では器質的異常が無いと考えられている。また, serotonin (5-HT: 5-hydroxytryptamine) は消化管機能を亢進する生理活性アミンであり, 生体内では 90% が消化管に存在する。そして, 腸管での 5-HT は, tryptophan の生合成を担う tryptophan hydroxylase-1 (THP-1) を発現する enterochromaffin 細胞による 5-HT の産生と, serotonin reuptake transporter (SERT) を発現する腸管上皮細胞による 5-HT の取り込みとのバランスで制御されている。一方, 炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎 ulcerative colitis (UC) の寛解期に IBS 様症状が生じることが報告されているが, その機序は解明されていない。本研究では, UC患者の粘膜組織とマウス腸炎モデルを用いて, 腸炎の急性期や寛解期・回復期における5-HT 関連遺伝子や炎症性サイトカイン遺伝子の発現の変化を検討することにより機序の解明を試みた。UC患者の炎症部位と非炎症部位でのSERTとTHP-1のタンパク質の発現を免疫組織染色で, mRNA 発現をreal-time PCRとPCR assay systemで検討したところ, SERTの発現は炎症の grade や IL-8 と逆相関していた。THP-1の発現は増加する傾向にあったが, 炎症との相関を認めなかった。また, NBI (narrow band imaging)併用拡大内視鏡による非炎症部位の血管パターンの評価では, 治癒した regular パターンの部位と比較し, 炎症からの治癒過程と考えられる irregular パターンの部位では, 炎症性サイトカインのmRNA発現が高まり, SERT mRNAの発現は低下していた。一方, 2.5% dextran sodium sulfate を飲水させるマウス腸炎モデルでは, 急性期だけでなく慢性回復期においても腸組織でのSERT mRNAの発現が低下し, MIP-2 mRNAの発現は増加していた。さらに, SAMPl/Yitマウスの CD4陽性T細胞をSCIDマウスに移入する慢性腸炎モデルにおいても同様な結果が得られた。以上の結果は, UCの寛解期に生じるIBS様症状は, 寛解期でも持続している軽度の炎症による腸上皮細胞でのSERTの発現低下が原因であることを示唆しており, UC寛解期のIBS様症状の病態を解明した意義のある研究と考えられる。