

氏 名	森山 一郎
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 299 号
学位授与年月日	平成 20 年 9 月 3 日
審 査 委 員	主査 教授 並河 徹
	副査 教授 田中 恒夫
	副査 教授 中村 守彦

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

炎症性腸疾患 (IBD) は腸管を主座とする原因不明の慢性炎症疾患であり、腸内の何らかの抗原刺激に対する免疫系の過剰応答が主たる病態と考えられている。申請者は、免疫応答の制御に重要な役割を果たす転写因子である AP-1 および NF- κ B の機能を抑制して免疫系の過剰応答を抑えることが IBD 治療戦略として有効ではないかとの仮説に基づき、AP-1, NF- κ B をターゲットとする decoy DNA の腸炎抑制効果を、実験的 IBD モデルである dextran sulfate sodium (DSS) 投与マウスを用いて検証した。結果は以下の通りであった。(1) 大腸癌由来培養細胞を用いた実験にて、設計した decoy DNA が 2 つの転写因子の機能を抑制することを、flagellin、TNF- α 刺激時の luciferase 活性、IL-8 産生の定量的検討により確認した。(2) DSS 腸炎マウスに AP-1, NF- κ B decoy DNA を腹腔内投与することで、DSS 腸炎重症度のパラメーターである、a) 体重減少、b) 腸管の短縮、c) 組織学的炎症所見 (特に炎症細胞浸潤の程度)、d) 腸管での炎症性メディエーター (IL-1 β , TNF- α , MPO) 発現、が有意に軽減されることが明らかとなった。

この結果は、AP-1, NF- κ B をターゲットとする decoy DNA が新たな IBD 治療戦略として有効である可能性を示した、学術的、臨床的価値の高いものである。