

氏 名	A Z I Z M D . M O N O W A R
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 3 1 6 号
学位授与年月日	平成 2 1 年 9 月 1 5 日
審 査 委 員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 川内 秀之
	副査 教授 森田 栄伸

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) は分泌型の糖タンパクで、アポトーシスに陥った細胞を食細胞が食食する機序に関与しており、MFG-E8が欠損すると組織のホメオスターシスが破綻し、免疫異常が生じることが知られている。しかしながら、炎症性腸疾患におけるMFG-E8の機能や役割についてはあまり知られていない。申請者らは、dextran sodium sulfate (DSS) を経口投与するマウスの大腸炎モデルを用いて以下のことを明らかにした。①大腸炎の急性期にMFG-E8の発現が一過性に低下するが、炎症メディエーターであるosteopontin は反対に増加する。②MFG-E8蛋白の静脈内投与により、DSSにより誘導される大腸炎症状（体重減少・炎症性サイトカインの産生など）を軽減できる。③*in vitro* の実験系で、osteopontin は、toll-like receptor (TLR)-4 のリガンドである lipopolysaccharide で刺激したマクロファージの炎症性サイトカインの産生とNF- κ Bの活性化を促進するが、MFG-E8 の添加は、osteopontin による活性化作用を抑制する。④MFG-E8は、osteopontin の $\alpha_v\beta_3$ インテグリンへの結合を競合阻害することにより、インテグリンの β_3 鎖とインテグリンと細胞質内でリンクしている focal adhesion kinase (FAK) のリン酸化を抑制する。以上より、MFG-E8は、大腸炎の局所で産生される osteopontin による $\alpha_v\beta_3$ インテグリンを介する活性化シグナルを競合的に阻害することにより、 $\alpha_v\beta_3$ インテグリン発現細胞でのNF- κ Bの活性化を抑制することが明らかとなった。