

氏名	結城 崇史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第276号
学位授与年月日	平成19年3月6日
審査委員	主査 教授 森田 栄伸 副査 教授 谷河 精規 副査 教授 杉本 利嗣

論文審査の結果の要旨

Midkine (MK) はレチノイン酸応答性遺伝子の産物として発見された13kDの分泌型の蛋白質であり、細胞の増殖・分化・遊走を誘導することによって、個体の発生や成長に関わるとともに、組織傷害時の損傷修復を促進することが示唆されている。申請者らのグループは、クローン病や潰瘍性大腸炎などの消化管の難治性炎症性疾患の病態解明や治療への応用を念頭に、ラット実験大腸炎モデルを用いてMKとその受容体であるRPTP- β の関与について基礎的解析を行った。腸炎モデルとして炎症期と回復期の2相の観察が可能であるデキストラン硫酸モデルが使用された。腸炎の発症によって大腸組織中の炎症性サイトカインは有意に増強されたが、MKは炎症のピークを過ぎた回復期に著明な発現亢進が認められた。また、MKとvimentinによる蛍光2重免疫染色の結果から、MKの発現細胞は粘膜固有層と下層の線維芽細胞が主体であることが明らかになった。大腸粘膜上皮にRPTP- β の発現が認められたことから、MKが上皮細胞に作用して粘膜の損傷修復を促進させている可能性が考えられた。その仮説を検証するために*in vitro*の実験が追加された。消化管上皮細胞株を用いた円形損傷修復モデルおよびBoyden chamberモデルが使用され、濃度依存性にMKが上皮細胞の遊走を亢進させることが明らかとなった。本研究は、大腸の炎症時におけるMKの発現やその機能を明らかにした初めての報告であり、炎症性腸疾患の病態解明や新規治療薬開発につながる重要な新知見と考えられ、学位授与に値する。