

氏 名 大谷 文  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第379号  
学位授与年月日 平成24年4月4日  
審査委員 主査 教授 原田 守  
副査 教授 中村 守彦  
副査 教授 丸山理留敬

## 論文審査の結果の要旨

Milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) は、母乳中の脂肪球に含まれる分子として同定された乳腺上皮細胞やマクロファージなどから分泌される糖蛋白である。アポトーシスに陥った細胞を食細胞が貪食する機序に関与しており、MFG-E8 を欠損すると組織のホメオスタシスが破綻し、免疫異常が生じる。申請者らのグループは、実験腸炎モデルを用いて、マクロファージを介する炎症に対して MFG-E8 が抑制的に作用することを報告しているが、MFG-E8 が腸上皮細胞に直接的に炎症抑制効果を発揮するかについては明らかでない。そこで申請者は、組換え型 MFG-E8 と trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) を注腸投与するマウス大腸炎モデルを用いて以下のことを明らかにした。①マウス大腸癌細胞株 Colon-26 は、MFG-E8 の RGD ドメインと結合できる  $\alpha_v$  と  $\beta_3$  インテグリンを発現しており、組換え型 MFG-E8 の存在下では、flagellin による toll-like receptor-5 刺激の結果産生される interleukin (IL)-6 や macrophage inflammatory protein (MIP)-2 などの炎症性サイトカインの産生や NF- $\kappa$ B 活性が抑制される。②TNBS により誘導される大腸炎症状 (体重減少・摘出腸管の短縮と重量の増加) と病理組織学的な炎症スコア (severity of inflammation、depth of injury、crypt damage) が組換え型 MFG-E8 の注腸投与により軽減され、大腸組織での IL-6 と MIP-2 の蛋白レベルも低下する。これらの炎症に対する軽減効果は、非機能性 MFG-E8 を使用した場合には観察されない。以上の結果より、MFG-E8 は、腸管上皮細胞に直接的に抗炎症効果を示し得ることが明らかとなり、本研究成果は、炎症性腸疾患に対する新たな治療法の開発に貴重な情報を提供してくれるものと考えられる。