

論文の内容の要旨

論文題目 マウス潰瘍性大腸炎モデルにおける細胞接着分子 CADM1 の病理学的意義の解析

花岡(池田) 有紀

潰瘍性大腸炎は患者数が近年急激に上昇しており、病因として遺伝学的要因、環境因子、免疫学的要因があげられているが未だ原因不明の疾患である。さらに免疫学的要因としては、炎症細胞や炎症性サイトカインの制御異常、上皮のバリア機構の破綻などが報告されているが、近年では潰瘍性大腸炎における上皮再生機構の異常が見出され、注目を集めている。

CADM1 は様々な臓器に発現する細胞接着分子であり、上皮細胞の側面に発現し、細胞間接着を担う。また、胆管上皮の発生や再生に関与することが報告されている。また CADM1 は樹状細胞や T 細胞、肥満細胞に発現して炎症反応促進に関与する報告もある。

本研究ではデキストラン硫酸塩 (DSS) 誘発潰瘍性大腸炎マウスモデルを用いて、潰瘍性大腸炎における CADM1 の役割を検討した。DSS 誘発腸炎モデルは頻用される潰瘍性大腸炎マウスモデルの1つである。*Cadml* 遺伝子欠損マウスと野生型マウスに 5% DSS を 7 日間投与(day 1-8) 後、DSS を含まない水を 7 日間投与(day 9-15)し、病理組織学的、分子生物学的に比較解析した。

day 8 以降の *Cadml* 欠損マウスの生存率は 36%で、野生型マウスの生存率 90%と比較して有意に低率であり、腸炎症状も *Cadml* 欠損マウスの方が重症であった。各臓器の比較において、脾臓と肝臓において *Cadml* 欠損マウスと野生型とで異なる所見があり、*Cadml* 欠損マウスの方が最終的に全身性に急性炎症反応を起こす傾向が強いと考えられた。よって CADM1 は DSS 誘発腸炎において炎症抑制に働くことが示唆された。

病理組織学的には *Cadml* 欠損マウスにおいて腸管上皮の萎縮と陰窩の再生不良を認めた。その原因として炎症細胞の制御不全や上皮のバリア機構や再生不良が考えられた。腸管壁の炎症細胞の浸潤は *Cadml* 欠損マウスと野生型マウスとで同等であったが、*Cadml* 欠損マウスでは陰窩上皮再生の遅延が認められた。以上から CADM1 は DSS 誘発腸炎において炎症細胞を介した炎症制御には関与しないことが示唆され、腸管上皮機能に関与していることが考えられた。

潰瘍性大腸炎の病因に関わる腸管上皮の機能としては腸管上皮バリア機能の破綻と再生機能不全の2つが主に考えられる。そこでまず、腸管上皮バリア機能における CADM1 の関与を検討した。FITC-デキストランの経口投与による腸管粘膜透過性試験を行ったところ、DSS 投与前の *Cadml* 欠損マウスと野生型とで有意差を認めなかった。従って、CADM1 は腸管上皮バリア機能の破綻による炎症惹起には関与していないことが示唆された。

次に腸管上皮の再生機能における CADM1 の関与を検討した。上皮再生には上皮細胞の増殖とアポトーシスが関係する。よって増殖能を抗 Ki-67 抗体で、アポトーシスを抗 cleaved caspase-3 抗体を使用した免疫組織染色で検討した。野生型マウスに比べて *Cadml* 欠損マウスでは増殖能が有意に低く、アポトーシスでは有意差を認めなかったことから、CADM1 は DSS 誘発腸炎に

において腸管上皮の増殖に関与していることが示唆された。

2007年に伊藤らは胆管上皮の発生や再生の段階で CADM1 が細胞膜に一時的に高発現することを報告している。よって腸管上皮の場合においても発生や再生の過程で CADM1 の一時的な高発現がみられる可能性が考えられた。DSS 誘発腸炎の野生型マウスの腸管において、CADM1 タンパク質は day 6 から day 9 の間で高発現し、day 10 以降は発現が day 1 と同程度に低下していることがウェスタンブロットで示された。免疫組織染色では、野生型マウスの day 6 から day 9 における再生陰窩上皮細胞において一時的に CADM1 の発現を認めた。以上のことから、胆管上皮と同様に、腸管上皮においても再生上皮における CADM1 の一時的な発現が上皮再生・増殖に関与している可能性が考えられた。

以上の結果より CADM1 が潰瘍性大腸炎の上皮再生促進に関与し、結果として炎症の遷延を抑制していることが考えられた。潰瘍性大腸炎において粘膜治癒は近年提言されている新しい治療目標であり、腸管上皮の初期培養や腸管上皮細胞移植も現在注目されている。CADM1 は腸管上皮再生の重要因子として臨床に貢献する可能性が考えられた。