

審査の結果の要旨

氏名 花岡(池田) 有紀

本研究では潰瘍性大腸炎における CADM1 の役割を検討するため、DSS 誘発潰瘍性大腸炎マウスモデルやヒト潰瘍性大腸炎の病理切片、一過性 CADM1 発現ヒト大腸癌細胞株を用いて検証し、下記の結果を得ている。

1. *Cadm1* 欠損マウスと野生型マウスに DSS を投与して急性腸炎を誘発させた結果、*Cadm1* 欠損マウスは野生型マウスよりも有意に死亡率が高く、症状の重症度を測る Disease Activity Index が有意に高値であった。従って *Cadm1* 欠損マウスの方が DSS 誘発腸炎の症状が重症化することが示唆された。
2. DSS 誘発腸炎の大腸病理所見より *Cadm1* 欠損マウスが野生型マウスよりも DSS 誘発腸炎後の腸管上皮再生の遅延が認められたことから CADM1 の腸管上皮への関与に注目した。
3. 潰瘍性大腸炎の病因に関わる腸管上皮機能としては腸管上皮バリア機能の破綻による炎症惹起と再生機能不全が考えられた。腸管上皮透過性試験にて DSS 投与前の *Cadm1* 欠損マウスと野生型マウスでは腸管上皮バリア機能に差を認めないことから、*Cadm1* 欠損マウスにおける腸炎の重症化の原因はバリア機能の破綻による炎症惹起ではないと考えられた。再生機能不全に関しては、*Cadm1* 欠損マウスが野生型マウスより腸管上皮の増殖能が有意に低く、アポトーシスでは有意差を認めないことから、CADM1 は DSS 誘発腸炎後の再生上皮の増殖を促進することで腸管上皮再生に寄与することが考えられた。
4. DSS 腸炎後の腸管上皮の増殖能に CADM1 が関与しているか否かを DSS 誘発腸炎の野生型マウスの大腸組織抽出液を用いたウェスタンブロットと大腸切片の免疫組織染色にて検討した。ウェスタンブロットでは急性腸炎後期から炎症後再生において CADM1 の高発現を認め、免疫組織染色では同期間内に再生陰窩上皮における CADM1 の発現を認めた。従って、CADM1 は DSS 腸炎後の腸管上皮再生時に一時的に陰窩上皮に高発現することが示唆された。

以上、本論文にて細胞接着分子 CADM1 が DSS 誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスにおいて腸管上皮の再生を促進し、腸炎の遷延を抑制することが示唆された。本研究は未だ解明されない潰瘍性大腸炎の病因解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。