

Title	潰瘍性大腸炎の病態形成におけるReg蛋白の役割
Author(s)	福井, 広一
Citation	癌と人. 32 P.24-P.25
Issue Date	2005-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23623
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

潰瘍性大腸炎の病態形成における Reg 蛋白の役割

福井 広一*

潰瘍性大腸炎は、主として大腸粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症です。この疾患は20歳代の成人に好発し、臨床症状として下痢や粘血便を高頻度に認め、再燃緩解を繰り返しながら慢性に経過し、完治することが少なく、我が国では厚労省特定疾患に指定されています。病因としてはこれまでに、感染症説、遺伝病説、アレルギー説など多くの仮説があげられてきま

したが、未だに結論は出ていません。しかしながら、潰瘍性大腸炎の特徴的な病理組織学的所見が粘膜層のびまん性炎症細胞浸潤と粘膜上皮細胞の傷害であることから、潰瘍性大腸炎の病態形成には、外来抗原の侵入を防ぐ粘膜上皮の破綻や腸管免疫の異常がきわめて深く関与していると考えられています。そして近年問題になっている潰瘍性大腸炎からの発癌は、粘膜上皮再生機序の異常が原因と考えられています。

Regenerating gene (以下 *Reg*) 遺伝子は脾の再生時に強発現する遺伝子としてクローニングされ、その遺伝子産物である *Reg* 蛋白は脾の再生を促進することが知られています。私たちは以前より、消化管における *Reg* 蛋白の機能解析を行ってきましたが、その結果、*Reg* 蛋白が胃粘膜の再生に関与していること、*Reg* 蛋白が消化管上皮細胞に対して細胞増殖能を有すること、さらには、*Reg* 蛋白が正常の胃粘膜再生上皮のみならず胃癌細胞にも強発現することを見出しました。そこで私たちは、*Reg* 蛋白が胃組織のみならず大腸組織においても粘膜の再生に関与していると推測し、粘膜上皮の破綻と再生を繰り返す潰瘍性大腸炎で *Reg* 蛋白の機能解析を行ないました。予備実験では、*Reg* 蛋白は潰瘍性大腸炎の粘膜上皮に著しく強い発現を示し、その発現強度は炎症の活動性に比例していました。興味深いことに、この頃、潰瘍性大腸炎の粘膜に強発現している遺伝子をマイクロアレイで検討した異なる複数の施設から、潰瘍性大腸炎の粘膜上皮に最も強く発現している遺伝子が *Reg* であることが報告されました。こうしたことから *Reg* 蛋白の潰瘍性大腸炎に置ける役割が急速に注目されるようになったのです。

Reg 遺伝子の発現は炎症と密接に関連しているので、私達は大腸癌細胞株を用い、サイトカインの *Reg* 遺伝子の発現に及ぼす影響を検討しました。その結果、IL-6 と IFN- γ が *Reg* 遺伝子の発現を増強させることを見出しました。さらに私達は、リコンビナント *Reg* 蛋白を作成し、その蛋白で大腸癌細胞株を刺激したところ、*Reg* 蛋白は大腸癌細胞に対して細胞増殖作用を示しました。加えて、*Reg* 蛋白は、細胞増殖

作用のみならず抗アポトーシス作用も示し、その作用は、*Bcl* ファミリーである *Bcl-2* と *Bcl-xL* を介していました。これらのことから、*Reg* 蛋白は潰瘍性大腸炎においてサイトカインに誘導され、大腸粘膜の修復・再生に細胞増殖因子もしくは抗アポトーシス因子として作用することが示唆されました。また同時にこれらの事実は、*Reg* 蛋白が潰瘍性大腸炎に伴う大腸癌 (以下、*colitic cancer*) の発生にも重要な役割を果たしていること示唆しますが、実際、私達は *Reg* 蛋白が大腸再生粘膜上皮のみならず *colitic cancer* やその前癌病変にも発現していることを確認しており、現在、大腸炎発癌モデルを用いて *Reg* 蛋白の大腸炎発癌における機能解析を行なっているところです。

潰瘍性大腸炎の病態形成における *Reg* 蛋白の役割の解明はまだ始まったばかりです。もし、*Reg* 蛋白が正常の大腸粘膜再生に不可欠なものならば、将来 *Reg* 蛋白には HGF のように潰瘍性大腸炎の治療薬としての可能性が出てきます。逆に発癌に関与しているものならば、その阻害剤が発癌予防につながるかもしれません。さらには、*Reg* 蛋白がサーベイランス困難とされる *colitic cancer* の優れた検出マーカーになることも期待されます。私たちは、潰瘍性大腸炎の病態形成における *Reg* 蛋白の機能解析に際し、*Reg* 蛋白の臨床応用をいつも視野に入れながら、今後も研究を続けたいと考えています。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より一般学術研究助成を頂きましたことを心より御礼申し上げます。

* 京都大学大学院医学研究科消化器病態学講座
平成 15 年度一般学術研究助成金交付者