

# 学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 臨床医学系講座 血液・腫瘍内科学分野	氏 名	はちや けんすけ 蜂矢 健介
-----	--	-----	-------------------

## 主論文の題名

Irbesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits colitis-associated tumorigenesis by blocking the MCP-1/CCR2 pathway

## 主論文の要旨

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) の罹患率は上昇している。抗TNF $\alpha$ 抗体や抗インテグリン抗体などの新規治療薬が登場しているが、大腸の線維化および大腸がんはIBD患者の重大な合併症である。我々はmonocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)/CC chemokine receptor 2 (CCR2) シグナルを介して炎症部位に侵入するCCR2陽性単球由来細胞が大腸の線維化に寄与することを報告した。今回、アンジオテンシンII 1型受容体 (angiotensin II type 1 receptor ; AT1R) 遮断薬のイルベサルタンがCCR2アンタゴニストとして作用することに着目し、イルベサルタンが大腸炎関連大腸腫瘍発症を抑制しうるかについてazoxymethane/dextran sodium sulfate (AOM/DSS) マウスモデルを用いて検証した。

我々は、enhanced green fluorescent protein (EGFP)トランスジェニックマウス由来の骨髓細胞を移植した骨髓キメラマウスを作成し、移植2ヶ月後から、コントロール群とイルベサルタン投与群にわけてAOM/DSSの投与を開始した。AOM/DSS投与から10週後、フローサイトメトリーと免疫組織染色を用いて、単球由来細胞と大腸腫瘍発症の関連を分析した。イルベサルタン投与群はコントロール群に比して、大腸炎は軽減し、線維化と腫瘍形成も抑制されていた。大腸粘膜固有層 (lamina propria ; LP) において、コントロール群ではLy6C<sup>hi</sup>単球が増加しLy6C<sup>low/neg</sup>単球は減少していたが、イルベサルタン投与群ではLy6C<sup>hi</sup>単球の増加は抑制されていた。イルベサルタン投与群はコントロール群に比して、大腸LP内のCCR2<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>単球系細胞とCD45<sup>+</sup>collagen I<sup>+</sup>線維細胞が有意に減少していた。大腸組織の遺伝子発現解析では、イルベサルタン投与群はコントロール群に比して、CCR2リガンドのMCP-1、細胞外マトリックスのcollagen I、細胞外マトリックス分解酵素であるmatrix metalloproteinase-9のmRNA発現が抑制されており、血漿MCP-1濃度もイルベサルタン投与群で低かった。続いて、CCR2ノックアウトマウス由来の骨髓細胞を移植した骨髓キメラマウスにおいて同様の検討を行ったが、両群間で大腸炎の程度に差を認めなかったことから、イルベサルタンはAT1RシグナルよりもMCP-1/CCR2シグナルを介して大腸炎を抑制

している可能性が示唆された。最後に、イルベサルタン投与開始時期がAOM/DSS投与開始直後とAOM/DSS投与終了後の2群と非投与群においてAOM/DSS投与から20週後の腫瘍形成を評価した。AOM/DSS投与終了後からイルベサルタンを投与しても非投与群に比べ腫瘍形成は抑制された。

以上より、本研究は、イルベサルタンが MCP-1/CCR2 シグナルを阻害することで CCR2 陽性単球の大腸への侵入を抑制し、大腸の炎症、線維化および腫瘍形成を抑制しうることを明らかにした。