

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 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
審 査 委 員	主 査 問山 裕二 副 査 渡邊 昌俊 副 査 中川 勇人		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <p>Irbesartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, inhibits colitis-associated tumourigenesis by blocking the MCP-1/CCR2 pathway</p> <p>【主論文審査結果の要約】</p> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) の罹患率は上昇している。抗 TNF<math>\alpha</math> 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。</p> <p>著者らは、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</p>			

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髄細胞を移植した骨髄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、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論文であり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Scientific Reports 2021; 11(1): 19943

Published: October 7, 2021

doi: 10.1038/s41598-021-99412-8

Kensuke Hachiya, Masahiro Masuya, Naoki Kuroda, Misao Yoneda, Junya Tsuboi, Keiki Nagaharu, Komei Nishimura, Takuya Shiotani, Kohshi Ohishi, Isao Tawara & Naoyuki Katayama