

Ferroptosis in the colon epithelial cells as a therapeutic target for ulcerative colitis

横手, 章人

<https://hdl.handle.net/2324/7363631>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏名： 横手 章人

論文名： Ferroptosis in the colon epithelial cells as a therapeutic target for ulcerative colitis

(潰瘍性大腸炎における治療ターゲットとしての腸上皮フェロトーシス)

区分： 甲

論文内容の要旨

青黛は藍やその近縁植物から作成される生薬であり、青黛が潰瘍性大腸炎に対する高い寛解導入・維持効果を持つことが近年知られるようになった。青黛による治療は一部で肺高血圧などの重篤な副作用について報告があるため標準治療には至っていないが、既存の免疫抑制を主とした治療に抵抗性の患者でも高い有効率を持っており、既存治療とは異なる分子学的経路への機序が示唆されていた。我々の大腸癌細胞株 (Caco-2) を使用した検討では、青黛刺激はシスチンの取り込み阻害によって誘導されるプログラム細胞死の一種であるフェロトーシスによる細胞死やフェロトーシスマーカーである過酸化脂質の指標としてのマロンジアルデヒドを抑制し、フェロトーシス抑制因子として知られる核因子エリスロイド2関連因子2 (NRF2) と関連の抗酸化遺伝子の発現を上昇させた。また青黛刺激はフェロトーシス誘導時に減少する還元型グルタチオン濃度を保持することが示された。フェロトーシスは酸化ストレスによって引き起こされるプログラム細胞死であり、潰瘍性大腸炎に関与していると考えられている。また青黛治療を行った潰瘍性大腸炎患者の770種類のmRNA発現を分析し、抗酸化に関連する遺伝子群の発現が上方制御されていること、フェロトーシスの制御において最も重要なGPX4のタンパク発現が直腸粘膜において上昇していることが判明した。加えてこれらの生命現象は青黛主要成分の中でインジルビンやその異性体のインジゴによって再現され、患者直腸粘膜の質量分析からインジルビンが青黛の有効成分である可能性が高いと確認した。我々は青黛がフェロトーシスを抑制するということを発見し、この経路は潰瘍性大腸炎の新規標的となる可能性がある。