

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)



(別紙様式 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)
論文調査委員	主 査 九州大学生体防御医学研究所 教授 澤 新一郎 副 査 九州大学 教授 中原 剛士 副 査 九州大学 教授 神吉 智丈

論 文 審 査 の 結 果 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、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。しかし、既存の腫瘍壊死因子(TNF)阻害薬に抵抗性の潰瘍性大腸炎にも青黛は高い有効率を持つと報告されており、異なる分子学的経路への治療機序が示唆されていた。申請者らは青黛の潰瘍性大腸炎に対する有効性を探索することを目的として研究を行った。青黛治療を行った潰瘍性大腸炎患者の直腸粘膜においてnCounter®を使用し770種類のmRNA発現を分析した。結果として抗酸化に関連する核因子エリスロイド2関連因子2(NRF2)下流の遺伝子群の発現が上方制御されていることが判明した。大腸癌細胞株(Caco-2)を使用した試験管内における検討では、青黛刺激は酸化脂質に関連したプログラム細胞死の一種であるフェロトーシスやフェロトーシスマーカーである活性酸素種(ROS)、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た。またNRF2と下流の抗酸化遺伝子の発現を上昇させた。さらにメタボローム解析により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を保持する効果を認めた。また青黛治療を行った患者検体においてフェロトーシスの制御において最も重要なグルタチオンペルオキシターゼ4(GPX4)のタンパク発現が直腸粘膜において上昇していた。これらの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試験管内で再現され、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。以上より青黛・インジルビンはフェロトーシスを抑制し、この機序は青黛による潰瘍性大腸炎治療の機序の一部を担っていることが考えられ、潰瘍性大腸炎治療の新規標的となる可能性がある。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。