【 12 】

氏　　名	八月朔日（ほづみ）　秀明（ひであき）
学位の種類	博　士（医学）
学位記番号	第４５５号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成２６年２月１３日
論文題目	腸管粘膜の微小血管における autotaxin / lysophospholipase D の発現亢進と炎症性腸疾患の関連についての検討
審査担当専門委員	（主査）浜松医科大学　教授　椙村春彦
	杏林大学　教授　吉野秀朗
	大学評価・学位授与機構　教授　中原一彦

審査の結果の要旨

炎症性腸疾患(IBD)の病態には血管壁をとおりぬけて遊走する炎症細胞が大きな役割を果たしている。この遊走(トラフィッキング)するリンパ球がどのような因子で制御されているかは重要な問題であるが現在，高円柱内皮細静脈(HEV)と呼ばれる特殊な血管内皮と関わりながら回転(ローリング)，接着（アドヒージョン），細胞間隙からの移動〔マイグレーション〕という一連の流れで行われている。これらの過程は，リンパ球，血管内皮双方に発現する分子の相互作用で様々な修飾をうけ，それぞれの分子を標的にするのは重要な治療戦略の手がかりである。申請者は，その分子のなかでリゾフォスファチン酸とその産生酵素であり HEV に発現するオータキシン(ATX)に注目し,実際のヒト検体や，実験モデルを用いて ATX 発現と IBD の病態との関係，また ATX 阻害剤の検討することにより治療標的としての ATX の可能性について検討したものである。 結果としてはまず，1. ATX はヒト炎症性腸疾患のすくなからぬ検体で炎症部の血管に高発現が免疫染色でも定量的 PCR でも同定された。2. Dextran Sulfate Sodium (DSS) 投与モデル，CD4+ CD25- T 細胞移入 SCID マウスモデルでも同様に炎症部位の発現を免疫染色,定量的 PCR で確認した。DSS 長期投与モデルでは炎症の形成に伴い，ATX の発現が亢進した。3. ATX 阻害剤のビチオノールの効果を，CD4+ CD25- T 細胞投与 SCID マウスの大腸の微小血管における T 細胞のマイグレーション数

で検討し，ビチオノールによる抑制を証明した。4．DSS 長期投与モデルでもビチオノールにより，組織学的な炎症の抑制効果をみとめた。5．TNFαで高円柱化させた bEnd cell line を用いたリンパ球の遊走についてもビチオノールや LPA アナログ(1-bromo-3(s)-hydroxy-4-(palmitoyloxy)butylphosphonate，BrP-LPA)が，脾臓の細胞の遊走を抑制することがわかった。

本研究はすでに一部は米国の一流専門誌に採択されているが，さらに治療標的としての可能性まで詳細に検討した結果で，炎症性腸疾患の病態の把握や，治療法に新たな手がかりを提供するものである。よって，本論文の学術価値は極めて高く，また，臨床応用の可能性も十分にあり，博士（医学）として合格と，全員一致で判断した。