

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	中村 信治
<p><b>Erythropoietin attenuates intestinal inflammation and promotes tissue regeneration</b></p> <p>エリスロポエチンによる腸管に対する抗炎症、組織再生効果</p>			

### 論文内容の要旨

潰瘍性大腸炎(UC)やクローン病(CD)に代表される炎症性腸疾患(Inflammatory bowel disease; IBD)は今なお原因不明の難治性疾患でありその罹患数は年々増加の一途を辿っている。患者は長期にわたり治療が必要となることが多く、QOLは著しく低下する。これらを抜本的に改善するには従来には無い新たな観点からの治療戦略の確立が必要である。エリスロポエチン(EPO)は低酸素や主に貧血の際に誘導されるサイトカインで、遺伝子組み換えヒト EPO(rhEPO)は主に慢性腎不全患者の貧血の改善に広く用いられている。近年 EPOには上記作用のみならず抗炎症作用や細胞増殖・組織修復作用を有することが明らかになってきた。我々は EPOの持つこれらの作用が IBDにおいて新たな治療戦略になり得ると考え今回この検討を行った。

まず初めに 3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)による炎症性マウスを作成し EPO 投与の有無による治療効果を検討したところ、EPO 投与群が有意に生存率を改善した。また、腸管の病理組織学的検討では EPO 投与群がコントロール群に比べ粘膜肥厚や炎症細胞浸潤が軽度であった。腸管局所の免疫活性を RT-PCR で検討したところ EPO 投与群では IFN $\gamma$  や TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインの発現の低下を、Eselectin では有意な低下を認め、EPOによる腸管局所の炎症性サイトカイン低下との関連が示唆された。次に炎症性モデルに対する EPOの持つ細胞増殖・修復作用の検討を行った。前述の如く DSSによるマウス炎症モデルを作成、DSS投与終了し炎症発生後より EPOの治療投与を行い回復に差を有するか検討を行ったところ、EPO 投与群が体重の回復率に有意差を認めた。腸管局所の増殖活性を検討するため腸管組織の増殖細胞核抗原(PCNA)を RT-PCR で検討したところ、EPO 投与群が有意にコントロール群に比べ PCNAの有意な発現の上昇を認め EPOによる腸管組織再生の可能性が示唆された。またヒト腸管上皮細胞株である HT29 および Caco2 を用い EPO 細胞増殖効果を検討したところ濃度依存性に細胞増殖を認めた。最後に UC および CD 患者の切除標本を用い EPO receptor (EPO-R)の発現を免疫組織学的に検討したところ、粘膜基底細胞および神経細胞に主に EPO-Rの発現を認めた。

以上の結果より、炎症性マウスモデルにおける EPOによる抗炎症作用および細胞増殖・組織再生作用が示された。また EPOによりヒト腸管上皮細胞株において増殖活性を示し、また UC/CD 患者腸管組織にても EPO-Rの発現を認めることが明らかとなり、EPOが IBD患者(UC/CD患者)における腸管組織に作用を有する可能性が示唆された。

rhEPOは現在広く慢性腎不全患者の貧血の改善に用いられており、その安全性は確立している。元来有するこの貧血改善作用と今回明らかになった抗炎症作用、そして細胞増殖・組織再生作用、これらの相乗効果が IBD患者の新たな治療戦略となり得、また確立された安全性により速やかに臨床導入可能なポテンシャルを有しているものと考えられる。