

乙 第 号

土田親次 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

| | | | |
|---------|----------|------|------|
| | 委員長 | 教授 | 吉川正英 |
| 論文審査担当者 | 委員 | 教育教授 | 杉浦重樹 |
| | 委員(指導教員) | 教授 | 高澤 伸 |

主論文

Expression of REG family genes in human inflammatory bowel diseases and its regulation.

炎症性腸疾患における *REG* 遺伝子ファミリーの発現と制御

Chikatsugu Tsuchida, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Maiko Takeda,

Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Masayasu Misu, Ryogo Shobatake, Tomoko

Uchiyama, Mai Makino, Irma Pujol-Autonell, Marta Vives-Pi, Chiho Ohbayashi,

Shin Takasawa

Biochemistry and Biophysics Reports. 2017 Oct 23;12:198-205.

論文審査の要旨

本研究は、未だ不明である炎症性腸疾患における REG の関与を明らかにすることを目的としてなされた。潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) 39 例とクローン病 (Crohn's disease: CD) 49 例を対象として、生検病理組織を用いて Regenerating gene(REG)ファミリー(*REG Ia*, *REG Ib*, *REG III*, *HIP/PAP*, *REG IV*)の発現を real-time RT-PCR 法にて検討し、さらに腸管上皮培養細胞 (LS-174T, HT-29)を用いてその発現メカニズムを解析したものである。まず、CD では *REG Ia*, *REG Ib*, *REG IV*、UC では *REG IV* の発現亢進を見出し、培養細胞に対する各種サイトカイン刺激実験から *REG Ia* が IL-6 と IL-22 により、また *REG Ib* が IL-22 により発現が上昇することを明らかにした。さらに、Luciferase を用いたプロモーター解析にて *REG Ia* および *REG Ib* の IL-22/IL-6 応答領域を同定し、これら領域に MZF1, RTEF1/TEAD4, STAT3, HLTF/FOXN2 結合配列を見出している。一方、*REG IV* は、TNF α によりその発現が抑制されること、さらに、GATA6 がこの発現抑制に重要であることも明らかにした。本研究のこれらの成績は、これまで明らかでなかった CD および UC における REG の関与を証明するものであり、炎症性腸疾患の病変局所において REG が傷害腸管組織の修復や再生に深く関わることを示すものである。

参 考 論 文

1. Expression of human *REG* family genes in inflammatory bowel disease and their molecular mechanism

Shin Takasawa, Chikastugu Tsuchida, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Maiko Takeda, Asako Itaya-Hironaka, Akiyo Yamauchi, Masayasu Misu, Ryogo Shobatake, Tomoko Uchiyama, Mai Makino, Chiho Ohbayashi

Immunologic Research 2018 66(6):800-805

2. Synergistic activations of *REG I α* and *REG I β* promoters by IL-6 and Glucocorticoids through JAK/STAT pathway in human pancreatic β cells

Akiyo Yamauchi, Asako Itaya-Hironaka, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Maiko Takeda, Kiyomi Yoshimoto, Tomoko Miyaoka, Takanori Fujimura, Hiroki Tsujinaka, Chikatsugu Tsuchida, Hiroyo Ota, Shin Takasawa

Journal of Diabetes Research 2015;2015:173058

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに分子医化学の進歩に寄与する
ところが大きいと認める。

令和元年 9 月 10 日

学位審査委員長

生体修復・防御医学

教授 吉川正英

学位審査委員

応用医学・医療学

教育教授 杉浦重樹

学位審査委員(指導教員)

分子医化学

教授 高澤 伸