

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	土田 親次
Expression of <i>REG</i> family genes in human inflammatory bowel diseases and its regulation			
炎症性腸疾患における <i>REG</i> 遺伝子ファミリーの発現と制御			

### 論文内容の要旨

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC)とクローン病 (Crohn's disease: CD)は腸管粘膜の炎症の再燃を繰り返す原因不明の疾患で、炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD)の代表である。その病態は持続する炎症による腸上皮の傷害と再生修復のバランスの破綻によるとされている。今回、細胞・組織の再生増殖に関わる再生遺伝子 (Regenerating gene: *REG*)ファミリーの発現とその発現機構を検討した。

済生会奈良病院及び奈良県立医科大学附属病院でUC (39例)、CD (49例)と診断され、同意が得られた生検病理組織切片と大腸癌症例の正常部位 (44例)から抽出したRNAを鋳型にreal-time RT-PCR法で全*REG* family (*REG Iα*, *REG Iβ*, *REG III*, *HIP/PAP*, *REG IV*) mRNAを定量した。*REG* familyのうちIBDで発現上昇が見られたものは腸管上皮培養細胞 (LS-174T, HT-29)を用いてその発現メカニズムを検討した。

CDでは*REG Iα* ( $P=0.0002$ ), *REG Iβ* ( $P=0.0011$ ), *REG IV* ( $P=0.0036$ )、UCでは*REG IV* ( $P=0.0083$ )の発現が有意に上昇していた。*REG* familyの発現増加をもたらすという報告のあるサイトカイン (IL-6, IL-8, IL-17A, IL-22, TNF $\alpha$ , HGF, bFGF, EGF)で腸管上皮培養細胞を刺激すると*REG Iα*がIL-6とIL-22で、*REG Iβ*がIL-22刺激で発現上昇した。Luciferase assayで*REG Iα*の-220~-211, -179~-156, -146~-130が<sup>3</sup>, *REG Iβ*の-274~-260がIL-22/IL-6応答領域であることが明らかになった。これら4領域には各々MZF1, RTEF1/TEAD4, STAT3, HLTF/FOXN2結合配列があり、それぞれのsiRNAを導入するとIL-22/IL-6による*REG Iα*, *REG Iβ*の発現上昇は有意に減弱した。また、*REG IV*に関してはTNF $\alpha$ により発現が有意に減少し、siRNAを用いた実験からGATA6が*REG IV*発現に重要であることが明らかになった。

CD病変部においては*REG Iα*, *REG Iβ*, *REG IV*, UCでは*REG IV*が発現し、傷害された腸管組織の修復・再生に関わっていることが考えられた。また、これらの*REG*遺伝子の発現調節にはIL-22/IL-6やTNF $\alpha$ が重要であると考えられた。