

論 文 要 旨

Inhibition of the dephosphorylation of eukaryotic initiation factor 2 α ameliorates murine experimental colitis

(eukaryotic initiation factor 2 α の脱リン酸化の抑制はマウス実験的腸炎を軽減する)

関西医科大学内科学第三講座
(指導：岡崎 和一 教授)

岡崎 敬

【研究目的】

潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患は、寛解、再燃を繰り返す難治性疾患である。病変部腸管では、抗菌ペプチドを産生する小腸パネート細胞や粘液産生を行う大腸杯細胞で小胞体ストレスの亢進が報告され、病態との関連が指摘されている。生体には、小胞体ストレスに対して mRNA から蛋白への翻訳経路を抑制して小胞体ストレスの軽減に関与する経路 (PERK 経路) が存在する。本研究では、この経路に関与する eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α) の脱リン酸化を抑制して PERK 経路のシグナル伝達を増強し、小胞体ストレスを軽減させてマウス実験的大腸炎が改善するか検討した。

【研究方法】

C57BL/6 マウスに 3%デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を 5 日間自由飲水させ大腸炎モデルを作製した。DSS 非投与群、DSS 投与群、DSS 投与に加えて eIF2 α 脱リン酸化阻害薬 (Salubrinal) を連日腹腔内投与した 3 群で検討した。Salubrinal は DMSO に溶解し 4 種類の濃度 (0.0625, 0.25, 1, 4mg/kg) を投与した。経時的な体重変化を連日計測し、DSS 投与開始 10 日後にマウスを屠殺し大腸の腸管長を測定した。遠位腸管における腸炎の重症度を病理学組織学的にスコアリングシステムで評価した。腸管組織の炎症細胞浸潤についてミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性を測定した。遠位腸管における小胞体ストレス関連蛋白の発現を Western Blotting、RT-PCR で検討した。遠位腸管におけるサイトカイン産生能について腸管組織の RT-PCR と腸管培養液を用いた ELISA で検討した。

【結果】

Salubrinal を 1mg/kg, 4mg/kg 投与した群では、投与 8 日目から有意に体重減少が改善し腸管長の短縮も軽減した。腸炎の炎症深達度、Crypt damage、重症度は、Salubrinal を 1mg/kg, 4mg/kg 投与した群で有意に軽減した。腸管組織のミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性は Salubrinal 投与群で低値であった。腸管組織における GRP78、リン酸化 eIF2 α 、リン酸化 eIF2 α /eIF2 α 比は Western Blotting による検討では Salubrinal 投与群で高値であった。リン酸化 eIF2 α の下流シグナルである ATF4 は Salubrinal 投与群で高値であった。ATF4 の下流シグナルである CHOP は RT-PCR による検討では Salubrinal 投与群で低値であった。炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β) は Salubrinal 投与群で有意に低値であった。IL-17A は Salubrinal 投与群で低値であったが有意差は認めなかった。

【考察】

本研究において、Salubrinal 投与による PERK 経路のシグナル伝達増強により実験的大腸炎の改善を認めた。その機序として、Salubrinal 投与で腸管上皮の eIF2 α リン酸化状態が維持されるために蛋白への翻訳が抑制され小胞体負荷が軽減したことや、ATF4 の増加が GRP78 等の小胞体ストレス誘導蛋白を増加させたことによると推測された。また、HSP70 に代表される熱ショック蛋白の誘導も細胞障害からの保護や組織修復に関与したと考えられる。本研究の結果から、PERK 経路を増強し小胞体ストレスを軽減することが IBD 治療の一つの選択肢になると考えられた。