

令和 3年 1月

岡田智之 学位論文審査要旨

主 査 山 崎 章
副主査 梅 北 善 久
同 磯 本 一

主論文

IL-8 and LYPD8 expression levels are associated with the inflammatory response in the colon of patients with ulcerative colitis

(IL-8とLYPD8の発現は潰瘍性大腸炎患者の大腸における炎症反応と関連している)

(著者：岡田智之、神田努、上田直樹、池淵雄一郎、橋口慶一、中尾一彦、磯本一)

令和2年 Biomedical Reports 12巻 193頁～198頁

参考論文

1. 超音波内視鏡での詳細な観察により早期診断しえた早期胆嚢癌の1例

(著者：岡田智之、武田洋平、濱本航、斧山巧、後藤大輔、三村憲一、満田朱理、山根哲実、田中久雄)

平成28年 鳥取赤十字病院医学雑誌 25巻 13頁～16頁

学 位 論 文 要 旨

IL-8 and LYPD8 expression levels are associated with the inflammatory response in the colon of patients with ulcerative colitis

(IL-8とLYPD8の発現は潰瘍性大腸炎患者の大腸における炎症反応と関連している)

潰瘍性大腸炎 (UC) は大腸粘膜の変性を伴う慢性の炎症性疾患である。Interleukin-8 (IL-8) は炎症性サイトカインのひとつで、粘膜の炎症が高度な潰瘍性大腸炎患者において発現が増加していることが知られている。Glycoprotein mucin 2 (MUC2) とLY6/PLAUR domain containing 8 protein (LYPD8) は共に大腸粘膜を構成している糖蛋白であり、大腸粘膜内への細菌の侵入を防ぐ役割があるとされており、MUC2、LYPD8を欠損させたマウスでは病原性を持つ細菌の大腸組織内への侵入を認め、大腸の炎症を引き起こすことが報告されている。しかし、UC患者におけるMUC2、LYPD8発現と炎症の程度を調べた報告は少数であり、同一個体内における病変部位と非病変部位間の発現を比較した検討はなされていない。今回、我々はUC患者における同一個体内の病変部位と非病変部位でのIL-8、MUC2、LYPD8発現を検討した。

方 法

鳥取大学医学部附属病院と長崎大学病院で2018年8月から2019年7月の間に活動期あるいは寛解期のUCとして治療を受けている患者のうち臨床試験に関するインフォームドコンセントを行い同意が得られた18人を対象とした。性別の内訳は男性12名、女性6名であり年齢の中央値±標準偏差は41.1±14.7歳であった。UCは病歴や検査所見から診断した。同一患者より内視鏡的に病変部、非病変部と判断した部位より生検を行い、最初に患者背景別にIL-8、MUC2、LYPD8発現を検討した。次に病変部と非病変部のIL-8、MUC2、LYPD8発現を比較した。さらに生検組織を病理組織学的な炎症の程度 (Matts' histopathological grade) で分類し、IL-8、MUC2、LYPD8発現との相関性を検討した。発現の比較方法は、まず生検組織をmiRNeasy Mini kit (Qiagen China Co, Ltd.) を用いてRNAの抽出を行い、High-Capacity cDNA Reverse Transcription kit (Thermo Fisher Scientific, Inc.) を用いてcDNAに逆転写した。このcDNAにLightCycler® FastStart DNA Master PLUS SYBR Green I (cat. no. 03515869001 ; Roche Diagnostics) を用いてRT-PCRを行い、LightCycler version 3. 5. 28 (Roche Diagnostics) を用いてquantification cycle threshold (Cq) を算出した。各

遺伝子のCqを β -actinで補正した数値で比較を行った。

結 果

患者背景別ではMUC2に関して男性が女性より発現が増加していた ($P < 0.05$)。さらに再燃寛解型が他の病型と比較して発現が増加していた (再燃寛解型vs初回発作型 ; $P < 0.01$ 、再燃寛解型vs慢性持続型 ; $P < 0.01$)。IL-8、LYPD8に関して患者背景で有意差は認めなかった。病変部と非病変部間では、IL-8に関して病変部の発現が増加していた ($P < 0.05$)。一方でLYPD8は病変部の発現が低下していた ($P < 0.001$)。病理組織学的な炎症の程度と遺伝子発現の相関についてはIL-8において炎症の強さと遺伝子発現の間に正の相関がみられた ($T = 0.256$; $P < 0.01$)。一方でLYPD8において負の相関がみられた ($T = -0.411$; $P < 0.01$)。

考 察

健常人と比較してUC患者でLYPD8発現が低下している報告はあるが、今回の研究で同一個体内において病変部で特異的にLYPD8発現が低下していることが判明した。LYPD8は大腸粘膜に存在し大腸上皮細胞が分泌しており、炎症による上皮の破壊と粘膜の欠損を反映して発現が低下したと考える。さらに病理組織学的な炎症の強さとの相関性もあり、LYPD8発現が粘膜の炎症マーカーとして有用である可能性が示唆される。IL-8は炎症のある粘膜で発現が増加し、炎症の強さと相関することが報告されているが、今回の研究でIL-8発現は患者背景の影響を受けず、粘膜の炎症を反映すると示唆された。UC患者のMUC2発現と性差との関連を検討した報告はないが、大腸上皮細胞の感受性が性別で異なることによって有意差が認められた可能性がある。また、活動期と寛解期を繰り返す再燃寛解型が他の病型と比べて増加しており、炎症の再燃と寛解の回数を反映している可能性がある。最近の研究でUCにおける粘膜治癒の達成は再燃の減少や手術の回避につながるため治療の目標となることが示されたが、確立した粘膜治癒の基準はない。内視鏡所見による基準も報告されているが、病理組織学所見との乖離があり、単独での評価は困難である。よってLYPD8のような粘液形質の遺伝子発現と内視鏡所見、病理学的所見を組み合わせることで多角的に粘膜治癒を評価する必要がある。

結 論

今回、IL-8、LYPD8発現がUC患者の炎症が起きている粘膜でのみ有意に変化しており、炎症の強さに相関することが判明した。IL-8、LYPD8発現を指標としてより正確にUC患者の治療効果判定が可能となりうる。