

# 論文内容要旨

## 論文題目

Relationship between the expression of glucocorticoid receptor and  
glucocorticoid responsiveness in ulcerative colitis

(潰瘍性大腸炎におけるグルココルチコイドレセプター発現とグルココルチコイド反応性の関係について)

責任講座：消化器病態制御内科学分野 講座

氏名：藤嶋昌一郎

## 【内容要旨】

<背景と目的> glucocorticoid (GC)は glucocorticoid receptor (GR)と結合して作用を発現する。GRには同一の遺伝子から mRNA のスプライシングにより生成されるGR $\alpha$ とGR $\beta$ がある。GR $\alpha$ はGCと結合後、ホモダイマーを形成する。次に標的遺伝子のglucocorticoid response elements (GRE)に結合し、転写活性を調節して効果を示す。一方、GR $\beta$ はGR $\alpha$ に対する抑制因子と考えられている。その機序として、GCと結合できない、また、GR $\alpha$ とヘテロダイマーを形成しGREに結合できないなどが報告されている。一方で、GR $\beta$ の発現がGC抵抗性の要因ではないという報告もある。これまで炎症の局所である大腸粘膜組織内の炎症細胞におけるGR $\alpha$ とGR $\beta$ の発現を検討した報告はない。

CD4<sup>+</sup>T細胞の5-10%の分画は、制御性T細胞 (regulatory T cell: Treg)と呼ばれている。Tregは自己反応性リンパ球を抑制し、免疫自己寛容の維持に関与している。これまで、ulcerative colitis (UC)におけるTregとGC反応性について検討した報告はない。本研究の目的は、UCの大腸粘膜組織に浸潤する炎症細胞におけるGR $\alpha$ とGR $\beta$ の発現とGC反応性の関係を明らかにすること、さらにTregとGC反応性の関係を明らかにすることである。

<材料と方法> 対象は活動性UC患者の大腸内視鏡下生検38例である。患者をGC sensitive群(18例)、GC resistant群(20例)に分けた。GR $\alpha$ とGR $\beta$ の免疫染色、およびGR $\beta$ とリンパ球/マクロファージ・マーカーの免疫二重染色を行った。また、GR $\alpha$ 、GR $\beta$  mRNAの発現をRT-PCRで検討した。Tregに特異的に発現しているFoxp3の免疫染色、およびGR $\beta$ とFoxp3の蛍光免疫二重染色を行った。

<結果> GR $\alpha$ の発現はGC sensitive群とGC resistant群で差がなかった。一方、GR $\beta$ の発現はGC resistant群で有意に多かった。また、CD4とCD19でGR $\beta$ との二重陽性細胞が占める割合が高かった。GC sensitive群でFoxp3陽性細胞数が有意に多かった。また、GR $\beta$ とFoxp3の二重陽性細胞はなかった。

<考察> UCの大腸粘膜組織に浸潤する炎症細胞において、GR $\alpha$ の発現とGC反応性の関連はなく、GR $\beta$ の発現が多いとGC治療に抵抗性を示すと考えられた。また、CD4<sup>+</sup>リンパ球とCD19<sup>+</sup>リンパ球がGC反応により密接に関係している可能性が示唆された。GC sensitive群でTregが多いことから、TregがGC反応性に関与していることが示唆された。生検組織でGR $\beta$ とFoxp3の発現を検討することにより、GC感受性を予測し、治療選択の指針になる可能性が考えられた。

## 学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 藤 嶋 昌 一 郎

論文題目：Relationship between the expression of glucocorticoid receptor and glucocorticoid responsiveness in ulcerative colitis

(潰瘍性大腸炎におけるグルココルチコイドレセプター発現とグルココルチコイド反応性の関係について)

審査委員：主審査委員

副審査委員

副審査委員

早 田 昌 一  
石 井 邦 明  
本 郷 誠 治

審査終了日：平成 19 年 / 月 3 / 日

## 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

潰瘍性大腸炎 (UC: Ulcerative colitis) は、代表的炎症性腸疾患のひとつであり、若年成人に好発し、近年、罹患者数は増加傾向にある。病態には、自己免疫の関与が考えられている。治療には、サラゾピリンや免疫抑制剤なかでもステロイドが主に用いられる。ステロイド療法では、治療への反応性が良い症例と悪い症例が存在するが、その機序については未だ明らかにされていない。なお、グルココルチコイド (glucocorticoid: GC) は glucocorticoid receptor (GR) と結合して作用を発現する。GR には alternative splicing により生成される GR $\alpha$  と GR $\beta$  とがあり、前者は活性型、後者は不活性型受容体である。GR $\alpha$  は GC と結合しホモダイマーとなり、標的遺伝子の glucocorticoid response elements に結合し転写活性を調節する。

藤嶋昌一郎氏は、UC におけるステロイド剤への反応性の機序を明らかにするために、大腸粘膜に浸潤した炎症細胞における GR の発現を解析した。また、免疫自己寛容の維持に関与している制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) の関与についても、解析検討した。

対象は、大腸内視鏡下生検を施行した活動性 UC 患者 38 例 (GC 反応良好群 18 例と不良群 20 例) である。粘膜生検標本を用いて、GR $\alpha$ 、GR $\beta$  および Treg 分化のマスター遺伝子 Foxp3 の免疫染色およびリンパ球/マクロファージ・マーカーの免疫二重染色を行った。また、GR $\alpha$  および GR $\beta$  mRNA の発現を RT-PCR 法を用いて検出した。

結果は、UC の大腸粘膜の炎症細胞では GR $\alpha$  を多量に発現し、GC 反応良好群と不良群との間に、有意差を認めなかった。GR $\beta$  は GC 反応不良群で有意に多く発現しており、特に CD4 もしくは CD19 を共に発現している細胞が多く検出された。一方、Foxp3 陽性細胞は、GC 反応良好群で不良群より有意に多く検出された。GR $\beta$  と Foxp3 の二重陽性細胞はみられず、GR $\beta$  と Foxp3 の発現には、有意な相関関係も認めなかった。

藤嶋昌一郎氏は以上の研究から、GC 反応不良と GR $\beta$  陽性細胞の存在には関連が認められ、特に CD4 もしくは CD19 陽性細胞の存在との関連を推察している。Treg については、GC 反応との関連性を推察している。本研究は、既知の情報を元に着実にデザインされ、確かな方法により解析され、得られた結果も適切に考察されている。ステロイド治療の有効性が予測でき、臨床的にも有用な研究であり、審査会は学位 (医学博士) を授与するのに値するものと判定した。