




## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1330 号	氏名	荒木 俊博
審査担当者	主 査	三浦 克志	
	副主査	赤木 由人	
	副主査	矢野 博久	
主論文題目：Therapeutic Potential of a Self-Assembling Peptide Hydrogel to Treat Colonic Injuries Associated with Inflammatory Bowel Disease (炎症性腸疾患における結腸粘膜損傷に対する自己組織化ペプチドハイドロゲルの治療有効性)			

### 審査結果の要旨 (意見)

自己組織化ハイドロゲルの潰瘍からの粘膜治癒促進効果を、ラットを用いて検討している。潰瘍形成のための薬剤の局所注入といった独自の手法、さらには異なった2種類の薬剤を用いて再現性の高い実験系が用いられている。また、臨床に則して潰瘍の治癒課程判定にはミニチュア内視鏡も活用されている。これらの質の高い実験系から、ハイドロゲルが粘膜再生を促進して潰瘍治療に用いられる可能性を確固たる結果で示している。また、飛行時間型2次イオン質量分析といった最先端技術を用いる事により自己組織化ハイドロゲルが潰瘍部特異的に結合することを示すと共に、上皮バリア機構の改善により粘膜固有層免疫反応の抑制が生じる知見も見出している。よって、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に価値の高いものであると判断される。また、得られた結果は非常に鮮明で、炎症性腸疾患をはじめ潰瘍で苦しまれる消化管疾患で苦しむ患者さん達に光明をもたらすことが強く期待される研究である。

### 論文要旨

自己組織化ハイドロゲル (SAPH, PuraMatrixTM) は、コラーゲンに置き換わり創傷治癒を促すことを目的に設計された完全合成ペプチドである。本ペプチドは最近では内視鏡的粘膜下層剥離術後の粘膜再生促進を目的に使用されている。我々はラット局所トリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS)腸炎モデルを用いて本ペプチドの潰瘍修復効果とその機序について検討した。

SD ラットの大腸管腔内に TNBS+ethanol 溶液を注入して限局性潰瘍モデルを作製した。SAPH、または生理食塩水を2日および4日に大腸内視鏡観察下に潰瘍部に散布した。屠殺後に大腸の潰瘍面積、組織スコアを評価するとともに、組織修復関連マーカーや炎症性サイトカインの発現を real time-PCR や免疫組織化学染色を用いて検討した。さらに、飛行時間型2次イオン質量分析[Time-of-flight secondary ion mass spectrometry (TOF-SIMS)]を使用して SAPH の病変部での検出を行った。

SAPH 散布群では対照群に比べて潰瘍面積の有意な縮小や、組織スコアの有意に改善とともに、cldn-1 などの組織修復因子発現の増加、vilin などの創傷関連上皮細胞に関連する因子の増加、IL-1 $\alpha$ 、IL-6 などの炎症性サイトカイン発現の低下を認めた。免疫染色では、vilin,  $\beta$ -catenin 陽性細胞の増加を認めた TOF-SIMS による検討で、SAPH は病変部に長時間残存していることが証明された。

SAPH の使用は IBD 関連腸潰瘍に対する新しい治療戦略となる可能性が示唆された。