

[別紙2]

## 審査の結果の要旨

氏名 萩原清文

本研究はクローン病 (Crohn's disease、以下 CD) の病態にアプローチするために、CD 罹患腸管の病変部と非病変部との間で遺伝子の発現量を先見的な仮説を立てることなく比較することを試みたものあり、標本として腸管切除手術標本を、手法としてディファレンシャル・ディスプレイ (Differential Display、以下 DD) 法を用いて、下記の結果を得ている。

1. CD 罹患大腸の病変部位において、過去には想定されていなかった遺伝子が非病変部位と比較して一貫性をもって優先的に発現することが明らかとなった。それらは glucocorticoid receptor  $\alpha$  (GR $\alpha$ )、cytochrome oxidase subunit 1、cytochrome b、type 6 protein phosphatase regulated by interleukin-2 (PP6 regulated by IL-2)、Traf2 and Nck interacting kinase (TNIK)、long form FLICE inhibitory protein (FLIP<sub>L</sub>)であった。
2. これらの遺伝子の全ては 3 症例より得られた大腸標本と 1 症例より得られた回腸末端標本において病変部で一貫性をもって発現が亢進していたのに対して、3 症例より得られた小腸標本においては病変部と非病変部との間に発現の有意な差を認めなかった。
3. 著者はこれらの遺伝子の中で FLIP<sub>L</sub> に着目して免疫組織化学による検討を行い、CD 罹患大腸病変部の粘膜固有層リンパ球(lamina propria lymphocyte、以下 LPL)における FLIP の過剰発現、ならびに CD 罹患大腸非病変部 LPL における caspase-8 の過剰発現を明らかにした。

以上、本論文は CD 罹患腸管の病変部位におけるこれまで想定されていなかった興味深い遺伝子の過剰発現を明らかにした。なかでも FLIP<sub>L</sub> のタンパク質レベルでの CD 罹患腸管病変部位 LPL における過剰発現を明らかにしたことにより、リンパ球の活性化誘導細胞死(activation-induced cell death、以下 AICD)の遷延化が CD の病態と深く関与していることが示唆され、今後 LPL の AICD の機能解析を加えることの重要性を示した。従って本論文は CD の病態の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。