TITLE:

Thioredoxin-1 attenuates indomethacin-induced gastric mucosal injury in mice(Abstract_要 旨)

AUTHOR(S):

Tan, Aiguo

CITATION:

Tan, Aiguo. Thioredoxin-1 attenuates indomethacin-induced gastric mucosal injury in mice. 京都大学, 2008, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2008-03-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/135862>

RIGHT:

氏 名	譚 愛 国
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3242 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 病 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Thioredoxin-1 attenuates indomethacin-induced gastric mucosal injury in mice (チオレドキシン-1 はインドメサシンによるマウス胃粘膜障害を軽減する)
論文調査委員	(主 査) 教 授 松 田 道 行 教 授 千 葉 勉 教 授 成 宮 周

論 文 内 容 の 要 旨

インドメサシンは非ステロイド系抗炎症剤として臨床で広く使用されているがその副作用として胃粘膜障害をもたらす。インドメサシンの抗炎症作用の作用機序としてはプロスタグランジンとりわけプロスタグランジン E2 の合成の障害が知られており、この作用が副作用としての胃粘膜障害にも関与することが知られている。一方、インドメサシンによる胃粘膜障害には活性酸素種の発生とアポトーシスシグナルの活性化も深く関与していることが報告されている。細胞内シグナル分子のひとつとして、Akt のリン酸化はアポトーシス抑制に働き、そのリン酸化の低下は、アポトーシス促進に働く。さらにアポトーシス阻害蛋白ファミリー分子のひとつであるサーバイビン、その減少によりアポトーシスが促進され、インドメサシンによる胃粘膜障害において減少することが報告されている。チオレドキシン-1 は、その活性部位のふたつのシステイン残基間のジチオール・ジスルフィド交換反応により、抗酸化作用、抗アポトーシス作用などを示すレドックス制御蛋白である。本研究では、チオレドキシン-1 がインドメサシンによる胃粘膜障害に対して防御効果を示すかどうかを解析することを目的として以下の検討を行った。

【結果】

ヒトチオレドキシン-1 を全身に過剰発現するトランスジェニックマウスでは対照マウス C57BL/6 と比較してインドメサシン腹腔内投与 24 時間後の胃粘膜障害が抑制されていた。しかしながら、インドメサシン投与 6、12、24 時間後のマウス胃組織におけるプロスタグランジン E2 量を測定したところ、ヒトチオレドキシン-1 トランスジェニックマウスおよび対照 C57BL/6 マウスともにインドメサシンにより胃組織におけるプロスタグランジン E2 量は低下していた。一方、遺伝子組換えヒトチオレドキシン-1 蛋白の投与あるいはヒトチオレドキシン-1 遺伝子導入によりラット胃粘膜細胞株 RGM-1 のインドメサシンによる細胞死は抑制された。DCFH-DA とフローサイトメーターによる細胞内活性酸素種の測定により、遺伝子組換えヒトチオレドキシン-1 の前投与は RGM-1 細胞におけるインドメサシン投与後の細胞内活性酸素種量を抑制した。また対照 C57BL/6 マウスではインドメサシンによる Akt のリン酸化の低下が認められたが、ヒトチオレドキシン-1 トランスジェニックマウスではインドメサシン投与後も Akt のリン酸化が保たれていた。RGM-1 細胞においても、インドメサシン投与後の Akt リン酸化低下は遺伝子組換えヒトチオレドキシン-1 の前投与により抑制された。さらにサーバイビンはインドメサシン投与により対照マウスでは減少したが、ヒトチオレドキシン-1 トランスジェニックマウスでは保たれており、RGM-1 細胞でも、遺伝子組換えヒトチオレドキシン-1 前投与により、インドメサシンによるサーバイビンの減少は阻害された。

【考察】

本研究において、チオレドキシン-1 はインドメサシンによるプロスタグランジン E2 合成阻害には影響せず、インドメサシンによる活性酸素種の発生およびアポトーシスシグナルの活性化を抑制し、胃粘膜障害を軽減すると考えられ、チオレドキシン-1 はインドメサシンによる胃粘膜障害に対して予防治療効果を示すことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

インドメサシン (IDM) はその抗炎症作用としてはプロスタグランディン E2 (PGE2) 合成阻害が知られる一方、その胃粘膜障害には活性酸素種の発生とアポトーシスシグナルの活性化が関与している。チオレドキシン-1 (Trx-1) は、抗酸化作用、抗アポトーシス作用などを示すレドックス制御蛋白である。本研究では、Trx-1 が IDM による胃粘膜障害に対して防御効果を解析するため以下の検討を行った。

ヒトチオレドキシン-1 (hTrx-1) トランスジェニック (hTrx-1 Tg) マウスでは対照マウス C57BL/6 と比較して IDM 腹腔内投与後の胃粘膜障害が抑制された。IDM 投与後の胃組織における PGE2 量は両者でともに低下していた。一方、遺伝子組換えヒトチオレドキシン-1 蛋白 (rhTrx-1) 投与あるいは hTrx-1 遺伝子導入によりラット胃粘膜細胞株 RGM-1 の IDM による細胞死は抑制された。rhTrx-1 前投与は RGM-1 細胞における IDM 投与後の細胞内活性酸素種産生を抑制した。また対照マウスと比較し、hTrx-1Tg マウスでは Akt のリン酸化が保たれていた。RGM-1 細胞でも、IDM 投与後の Akt リン酸化低下は rhTrx-1 の前投与により抑制された。さらに IDM 投与により対照マウスで減少したサーバイビンが、hTrx-1Tg マウスでは保たれており、RGM-1 細胞でも、rhTrx-1 前投与により、IDM によるサーバイビンの減少は阻害された。

hTrx-1 は IDM による PGE2 合成阻害には影響せず、IDM による活性酸素種の発生およびアポトーシスシグナルの活性化を抑制し、胃粘膜障害を軽減すると考えられ、hTrx-1 は IDM による胃粘膜障害に対し予防治療効果を示すことが示唆された。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 20 年 3 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。