

134 Pin1 を介した潰瘍性大腸炎発症機構の解明

中津 祐介

【目的】潰瘍性大腸炎は特定疾患治療研究事業対象疾患として難病指定されているように、完治させることが未だに困難な疾患であり、新規の治療法の開発が強く望まれている。我々が着目しているプロリン異性化酵素 Pin1 は様々な標的蛋白の pSer/pThr-Pro motif に結合し、プロリンのシス-トランス異性化を行うことにより標的蛋白の機能を調節するユニークな酵素である。我々は、潰瘍性大腸炎モデルマウスの腸管ではプロリン異性化酵素 Pin1 の発現量が 50 倍近くにも増加していることを見出し、Pin1 と潰瘍性大腸炎発症に関与している可能性を考え、検討を行った。

【方法及び結果】コントロールマウス及び Pin1 null マウスに 3%デキストラン硫酸ナトリウムを 1 週間負荷することで、潰瘍性大腸炎の誘発を行った。コントロールマウスでは、顕著な杯細胞の脱落やマクロファージの浸潤が認められるのに対し、Pin1 null マウスでは、これらの症状の改善が認められた。メカニズムとして、Pin1 は、特に炎症性サイトカインの発現誘導に重要であると考えられた。また、Pin1 阻害薬 Juglone をマウスに投与することで、潰瘍性大腸炎の軽減が認められた。

デキストラン硫酸ナトリウム負荷後の大腸組織の HE 染色

