

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	楊 燕京
論文担当者	主 査 八木 秀司
	副 査 池内 浩基
	副 査 鈴木 敬一郎
学位論文名	TRPA1-expressing lamina propria mesenchymal cells regulate
	colonic motility
	(TRPA1 を発現する粘膜固有層の間葉系細胞は結腸運動を調節する)
論文審査の結果の要旨 腸管運動は腸管の収縮運動により摂取した食物を口側から肛門側へ移動させ消化吸収などに関わる。特に大腸における結腸直腸運動は正常な便の形成に重要な働きを担っている。小腸ではエンテロクロマフィン細胞に発現する Transient receptor potential ankyrin1 (TRPA1) チャンネルの活性化によりセロトニンが放出され腸管運動の制御を行っていることが報告されている。一方、結腸直腸ではエンテロクロマフィン細胞の局在は小腸での局在とは大きく異なることが明らかとなっている。 学位申請者は大腸での TRPA1 チャンネルの発現部位の同定を行い、TRPA1 チャンネルの腸管運動への関与について検討した。結腸組織において TRPA1 チャンネルは主に粘膜固有層の間葉系細胞に発現しており、小腸と大腸では TRPA1 の発現局在が見出した。また、この粘膜固有層の間葉系細胞は Cyclooxygenase-1 とミクロソームプロスタグランジン E シンターゼ 1 を共発現していた。TRPA1 チャンネルのアゴニストの結腸内投与により結腸収縮が誘発され、プロスタグランジン E2 (PGE2) 受容体のアンタゴニストにより、その作用が抑制された。また、ヒト線維芽細胞へ TRPA1 チャンネルアゴニストを投与すると、カルシウムの流入と PGE2 放出を引き起こした。硫酸デキストランナトリウム処置により作成した潰瘍性大腸炎モデルでは結腸直腸の異常収縮を引き起こし、結腸直腸の固有層に TRPA1 チャンネルの発現上昇とともに、その内因性アゴニストである 4-HNE の発現が有意に増加していることを見出した。潰瘍性大腸炎モデルでの結腸直腸の異常な収縮は、TRPA1 チャンネルの阻害薬および TRPA1 ノックアウトマウスでは有意に抑制されることを確認した。 学位申請者は、下部消化管の間葉系細胞に発現する TRPA1 チャンネルの活性化が PGE2 放出をもたらし、その結果、直腸結腸の収縮を促進することを見出した。本研究は炎症性腸疾患などの病態に関わる事が示唆される腸管運動の新たな生理学的機構を明らかにしたものであり、学位に値すると判断した。	