

氏名（年齢） 阿栄 高娃（42歳）

所属・職名 三重大学大学院医学系研究科分子病態学講座・助教

受賞の感想と今後の抱負

この度は、栄えある緑の風記念三重医学研究振興会賞を頂くことが出来、誠に光栄に思います。ご指導頂きました分子病態学講座の島岡要教授をはじめ、本テーマにご協力して頂きました山口貴則先生、並びに選考委員の先生方に厚く御礼申し上げます。今回の受賞を励みに今後も研究に精進し、三重大学基礎医学研究のさらなる発展に微力ながら貢献していきたいと存じます。

受賞テーマ

シスプラチン誘発腸管粘膜障害に対する遺伝子組み換えトロンボモジュリンの粘膜保護効果とその作用機序解明

研究の概要と将来展望

化学療法に伴う腸管粘膜炎症病変(Intestinal Mucositis)など有害事象は、患者のクオリティ・オブ・ライフ (Quality of life: QOL) 低下をもたらすのみでなく、化学療法の相対治療強度(Relative dose intensity : RDI)の低下から、患者予後に対しても大きな影響を及ぼす。腸管上皮細胞は、水分と栄養素の消化吸収に加え、薬物の吸収、代謝、排泄機能も有する一方、活発に細胞増殖・分化を繰り返していることから、抗がん剤による影響を受けやすい。白金の錯体化合物であるシスプラチンによる化学療法において、主に腎臓への障害がよく知られ、腎障害を低減する抗がん治療法の確立が検討されてきた。一方、シスプラチンは消化管粘膜の炎症病変や腸内細菌叢の構成異常を引き起こすことが知られている(Chang et al., Arch Biochem Biophys 2002; Lee et al., Int J Mol Med 2020; Gong et al., J Transl Med 2021)。シスプラチン投与例の約70%で下痢、嘔気・嘔吐を経験するとされ(Cascinu et al., Oncology 1994; Tsang et al., Drug Saf 2009; Huang et al., Int J Mol Sci 2022) 腸管粘膜炎症病変の存在が示唆される。これらの消化管症状は患者 QOL に直接関連する上、重症化すると高度の脱水から腎不全、循環機能不全など致命的な状態に至る危険性もある。また、シスプラチンによる重症消化管粘膜障害から、消化管穿孔をきたし緊急手術を要した症例や、重症敗血症に至った症例も報告されている。シスプラチンによる腸管粘膜傷害を軽減させることは、治療の継続や患者の QOL を向上させる点で意義があると考えられる。しかし、現在でも止痢剤や補液などの対症療法が中心であり、その予防戦略について十分な対策が確立されていない。

トロンボモジュリン(Thrombomodulin)は、1982年に米国の Esmon らにより血液凝固反応にブレーキをかける生体因子として見出されたが(Esmon CT et al., J Biol Chem

1982)、その後抗炎症作用や臓器保護作用など多彩な生物活性を持つことが明らかになりつつある。1987年にヒトロンボモジュリンの全 cDNA 構造が解明されて(Suzuki K et al., EMBO J 1987)以降、遺伝子組み換え技術を用い、各種ロンボモジュリン活性を有する細胞膜外ドメインを人工的に合成することが可能になり、構造と機能の関連性研究が飛躍的に進んできた。抗凝固・抗炎症作用以外に糖尿病性腎症や臓器虚血再灌流など様々なマウス疾患モデルで炎症性組織傷害を抑制すること(Houra et al., Blood 2018)、角膜上皮と皮膚上皮の創傷治癒を促進することなどが報告されている(Cheng et al., J Invest Derma 2013; Huang et al., PLoS 2015)。我々はこれまで遺伝子組み換え可溶性ロンボモジュリンが腸管上皮オルガノイドと腸炎マウスモデルで腸管上皮再生を促す新たな薬効を見出した(Gaowa et al., JGH 2021)。このようにロンボモジュリンの抗凝固・抗炎症・臓器保護・上皮分化促進など多彩な作用が知られているが、抗がん剤投与による消化管粘膜障害に対する効果を検討した報告はない。そこで、本研究ではシスプラチン投与により消化管粘膜障害を惹起させたマウスを用い、消化管障害症状や腸管粘膜の形態学的変化に対するロンボモジュリンの有効性検討を行う。さらに、その作用機序については新鮮腸管上皮オルガノイド培養システムを用い、腸管上皮における炎症応答や腸内細菌叢の構成変化と上皮バリアー機能に焦点を当て検討することに至った。これまでに、シスプラチン誘発腸管粘膜障害マウスモデルと腸管上皮オルガノイドモデルにおいて遺伝子組み換え可溶性ロンボモジュリンが腸上皮由来炎症性サイトカインの産生を抑制し、抗炎症効果を示すことを明らかにした(Yamaguchi T et al., Mol Biol Rep 2023)。現在、本研究のさらなる展望であるロンボモジュリンの粘膜保護効果と作用機序について、腸上皮細胞が産生する保護因子ムチンや抗菌蛋白質 α -および β -defensins、Cathelicidin の発現量への影響や、保護因子や抗菌蛋白質の産生と上皮細胞の増殖分化を制御する細胞内シグナル伝達経路や腸内細菌叢の構成変化に焦点当てて検討を進めている。今後、ヒト生検由来腸管オルガノイドを用い同様の結果が得られるかどうかを検討して行く予定である。

本研究に関連する代表的な原書学術論文（5報）

1. Yamaguchi T, Park EJ, ***Gaowa A**, Shimaoka M. Recombinant soluble thrombomodulin attenuates cisplatin-induced intestinal injury by inhibiting intestinal epithelial cell derived cytokines secretion. Mol Biol Rep. 2023, 50(10):8459-8467. *Corresponding Author
2. **Gaowa A**, Park EJ, Shimaoka M. Irisin promotes intestinal epithelial proliferation via focal adhesion kinase signaling pathway and beta-catenin stabilization. J Cell Mol Med. 2023 (In preparation)
3. **Gaowa A**, Park EJ, Kawamoto E, Qin Y, Shimaoka M. Recombinant soluble thrombomodulin accelerates epithelial stem cell proliferation in mouse intestinal organoids and promotes the mucosal healing in colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021, 36(11):3149-3157.

4. Appiah MG, Park EJ, Darkwah S, Kawamoto E, Akama Y, **Gaowa A**, Kalsan M, Ahmad S, Shimaoka M. Intestinal epithelium-derived lumenally released extracellular vesicles in sepsis exhibit the ability to suppress TNF- α and IL-17A expression in mucosal inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020, 21(22):8445.
5. Kawamoto E, Nago N, Okamoto T, **Gaowa A**, Masui-Ito A, Akama Y, Darkwah S, Appiah MG, Myint PK, Obeng G, Ito A, Caidengbate S, Esumi R, Yamaguchi T, Park EJ, Imai H, Shimaoka M. The lectin-like domain of thrombomodulin inhibits β 1 integrin-dependent binding of human breast cancer-derived cell lines to fibronectin. *Biomedicines* 2021, 9(2).

略歴

2000.9～2005.6 内蒙古民族大学医学部 医学部医学科
2006.10～2008.9 京都大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻 修士課程
2008.10～2011.9 京都大学大学院薬学研究科医療薬科学専攻 博士課程
2012.2～2016.3 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 博士研究員
2016.4～2017.3 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野 特定助教
2017.4～現在 三重大学大学院医学系研究科分子病態学講座 助教

専門分野

細胞生物学、薬物動態学、薬物送達システム、免疫学、再生医療

医学博士、専門医資格など

博士(薬学)