

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Lubiprostone Induces Claudin-1 and Protects Intestinal Barrier Function
(ルビプロストンはClaudin-1を誘導し腸管バリア機能を保護する)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

消化管疾患学 (指導教授 三輪 洋人)

氏 名 西井 謙夫

ルビプロストンは小腸粘膜上皮のクロライドチャネルを活性化し、腸管内への水分分泌を促すことで便秘治療薬として用いられているが、腸管バリア機能にも影響を与えることが指摘されており、動物実験においてルビプロストンが腸炎症状と腸管粘膜透過性亢進を改善させることが報告されている。しかし、これまでこのバリア機能の制御についての詳細はほとんど明らかになっていない。そこで本研究ではルビプロストンが腸管粘膜バリア機能に与える影響を *in vitro* で検討し、その機序を明らかにすることを目的とした。

ヒト消化管上皮様細胞株である Caco-2 細胞を用い、炎症性サイトカインおよびアスピリン刺激によってバリア機能障害を惹起させ、ルビプロストンの影響を検討した。Caco-2 細胞は短期培養法にて培養し、小腸分化させた。炎症性サイトカインは細胞の基底膜側より、アスピリンおよびルビプロストンは頂端膜側より投与し、経時的にバリア機能変化を経上皮電気抵抗 (TEER) と fluorescein isothiocyanate (FITC) dextran 透過量を測定することによって評価した。また刺激後の細胞から蛋白質を抽出し、Western blot 法を用いてタイトジャンクション蛋白の発現変化を評価し、バリア機能の変化との関連を検討した。

IFN γ 、IL-1 β 、IL-6、アスピリンはそれぞれ単独で有意に TEER を低下させ、IFN γ は有意に FITC dextran の透過性を亢進させた。ルビプロストンの投与によって IFN γ による TEER 低下および FITC dextran の透過性亢進は有意に改善されたが、IL-1 β 、IL-6、アスピリンによる TEER の低下は改善されなかった。IFN γ 刺激によるバリア機能低下時にタイトジャンクション蛋白の有意な発現変化はみられなかったが、ルビプロストンの投与によって claudin-1 の有意な発現増加が認められた。claudin-3、claudin-4、occludin、ZO-1 の発現は変化しなかった。

本結果から、ルビプロストンは IFN γ によって引き起こされる消化管粘膜バリア機能障害を改善させ、claudin-1 の発現増加を介して腸管粘膜バリア機能に影響を与える可能性が示された。本研究では claudin-1 の局在や IFN γ がバリア機能低下を惹起させる機序について明らかにできず、更なる検討が必要である。