

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Vitamin D receptor is overexpressed in the duodenum of  
patients with irritable bowel syndrome  
(IBS 患者の十二指腸におけるビタミン D 受容体の発現増加)

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 三浦 昂

過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) は最も代表的な機能性消化管疾患であり、胆汁酸は IBS の病態生理に関わると考えられている。また、胆汁酸受容体は消化管の上皮細胞に発現しており、胆汁酸の機能に関わっている。しかし、IBS と胆汁酸受容体の関係についての報告はこれまでにない。そこで、我々は IBS 患者の消化管粘膜における胆汁酸受容体：ビタミン D 受容体、farnesoid X receptor (FXR)、takeda-G-protein-receptor-5 (TGR5) の蛋白発現および IBS に関連する因子について評価することとした。

12 人の IBS 患者と 13 人の健常対照者を対象とし、消化管内視鏡検査施行時に十二指腸下行脚、回腸末端、盲腸、直腸より粘膜生検を行った。胆汁酸受容体であるビタミン D 受容体、FXR、TGR5、およびタイト結合蛋白 (クロディン 2、クロディン 3)、transient-receptor-potential-cation-channel-subfamily-V-member-6 (TRPV6) の蛋白発現をウエスタンブロット法で評価し、肥満細胞、ビタミン D 受容体およびソマトスタチンの発現局在を特異的免疫染色で評価した。

肥満細胞浸潤数は十二指腸で IBS 群が対照群に比べて有意に増加していた。また、IBS 群でビタミン D 受容体蛋白発現は十二指腸、回腸末端において対照群に比べて有意に増加していた。しかし、盲腸、直腸では有意差を認めなかった。肥満細胞浸潤数とビタミン D 受容体蛋白発現の間に有意な相関を認めなかった。FXR と TGR5 の蛋白発現は全ての部位で IBS 群と対照群で有意差を認めなかった。また、IBS 群でビタミン D 受容体陽性上皮細胞は陰窩底部だけでなく、陰窩底部の上部にまで存在していることが明らかになった。ビタミン D 受容体蛋白発現の増加に関連する因子について評価を行なったが、ソマトスタチンやクロディン、TRPV6 は IBS 群と対照群で有意差を認めなかった。

本研究により IBS 患者の十二指腸粘膜においてビタミン D 受容体の蛋白発現が増加していることが明らかとなり、IBS の病態に関わっている可能性が示された。しかし、本研究ではビタミン D 受容体の発現増加が微小炎症や粘膜バリア機能とどのように関わっているかを明らかにすることができておらず、今後のさらなる検討が必要である。