学 位 論 文 要 旨

研究題目

Glutamine Blocks Interleukin-13-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction
(グルタミンは IL-13 による腸粘膜バリア機能障害を改善する)

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 李 敏

【目的】腸管粘膜のバリア機能障害は、炎症性腸疾患や過敏性腸症候群を含む種々の炎症性疾患で指摘されている。過敏性腸症候群の症状を持った炎症性腸疾患患者では血中インターロイキン-13 レベルが高いことが知られている。グルタミンの補充は、腸管運動の抑制、便形状の改善、腸管透過性の改善に関与するとされている。本研究では、インターロイキン-13 が腸管上皮に及ぼす影響とグルタミンの効果を腸粘膜上皮を用いて検討することとした。

【方法】Caco-2 細胞をトランスウェル上に培養し、インターロイキン-13 の刺激による上皮粘膜抵抗 (TEER) の変化を測定し、粘膜上皮透過性の変化は FITC ラベルしたデキストランを用いて測定した。インターロイキン-13 による粘膜バリア機能変化に対するグルタミン、LY294002 (PI3K 阻害薬) および SAHA (STAT6 阻害薬) の効果を検討した。タイトジャンクション蛋白 (claudin-1, claudin-2) の変化をウェスタンブロッティングと蛍光免疫染色で検討した。タイトジャンクションにかかわる蛋白の局在を検討するために、NP-40 可溶性、非可溶性画分での発現を検討した。

【成績】インターロイキン-13 は有意に TEER を低下させ、FITC 透過性を上昇させた。インターロイキン-13 は claudin-1 の発現を低下させ、claudin-2 の発現を増加させた。NP-40 可溶性画分の検討では、インターロイキン-13 により claudin-1 の可溶性、非可溶性画分は共に有意に減少し、claudin-2 の可溶、非可溶画分共に有意に増加した。グルタミンは、インターロイキン-13 による TEER の低下と FITC 透過性の上昇を有意に改善した。さらに LY294002 はこのインターロイキン-13 による TEER の低下と FITC 透過性の上昇を有意に改善したが、SAHA は改善しなかった。グルタミンと LY294002 は PI3K/Akt の活性化を抑制した。

【結論】インターロイキン-13 は claudin-1 の低下と claudin-2 の増加を介してバリア機能を低下させた。グルタミンは、インターロイキン-13 による PI3K のリン酸化を阻害し、claudin-1 の発現を回復させることでバリア機能低下を改善した。