

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	堀川 知紀
論文担当者	主査 鈴木 敬一郎
	副査 西口 修平
	副査 石戸 聡
学位論文名	<p>Chenodeoxycholic Acid Releases Proinflammatory Cytokines from Small Intestinal Epithelial Cells Through the Farnesoid X Receptor (ケノデオキシコール酸は farnesoid X receptor を介して小腸上皮細胞から炎症性サイトカインを放出する)</p>
論文審査の結果の要旨	
<p>過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) の病態に胆汁酸が関与していることが最近の研究で明らかとなってきたが、詳細には検討されていない。そこで本研究では、IBS 患者の十二指腸・回腸・盲腸・直腸における胆汁酸受容体発現を検討し、胆汁酸が小腸上皮に及ぼす影響を <i>in vitro</i> で評価している。</p> <p>15 人の IBS 患者と 15 人の健常者コントロールを対象に消化管内視鏡検査施行時に十二指腸下行脚、回腸末端 (バウヒン弁より約 5cm)、盲腸、直腸より粘膜生検を行い、real-time PCR で胆汁酸受容体である farnesoid X receptor (FXR)、Takeda-G-protein-receptor-5 (TGR5)、vitamin D receptor (VDR) の発現を測定したところ健常者に比べて IBS 患者では回腸末端で有意に FXR mRNA の発現が増加していた。また、Caco-2 細胞を短期培養法にて培養し、小腸分化させて胆汁酸で刺激をしたところ、ケノデオキシコール酸 (CDCA) 刺激でコントロールに比べて有意に経上皮電気抵抗 (TEER) は低下し、FITC-dextran の透過性は上昇し、IL-8 の放出は増加した。Guggulsterone は CDCA 刺激による IL-8 の放出増加を有意に抑制したが、TEER の低下を抑制しなかった。また、CDCA はコントロールに比べて IL-6 と IL-8 mRNA の発現を有意に増加させ、Guggulsterone はそれらの増加を抑制した。さらに、CDCA は IL-6、TNF-α、VEGF の放出を増加させ、Guggulsterone は IL-6 と TNF-α の放出を抑制した。</p> <p>これらの結果から、胆汁酸が FXR を介して小腸粘膜の微細炎症を引き起こすことが示唆された。FXR の増加のメカニズムおよび IBS 発症との関連についてはさらなる検討が必要であるが、これらは病態解明や新たな治療法にもつながる重要な知見と考えられ、本研究は学位授与に値すると判断した。</p>	