

学 位 論 文 要 旨

研究題目

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)

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 堀川 知紀

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る。IBS は消化管粘膜の微細炎症を特徴としており、末梢血・腸管粘膜での炎症性サイトカインの上昇を呈することが報告されている。また、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、IBS における胆汁酸の役割は依然として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 *in vitro* で評価することを目的とした。

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った。次に、生検検体より RNA を抽出し、cDNA を合成し、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。また、Caco-2 細胞を短期培養法にて培養し、小腸分化させて実験に用いた。細胞を胆汁酸で刺激をし、経上皮電気抵抗 (TEER) と、FITC-dextran の透過性を測定した。ELISA 法で炎症性サイトカインの放出、real time PCR で IL-6 と IL-8 mRNA の発現変化を検討した。さらに、FXR 拮抗薬である Guggulsterone の前処置を行い、胆汁酸刺激による変化に対する影響を評価した。

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。*in vitro* 実験では、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 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。

IBS 患者の回腸粘膜で FXR mRNA の発現が増加していることが明らかになった。また、CDCA が小腸上皮のバリア機能を低下させ、炎症性サイトカインの放出を増加させた。さらに、FXR 拮抗薬である Guggulsterone はそれらのサイトカイン放出を抑制した。この結果から、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。