

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Butyrate Alleviates Cytokine-Induced Barrier Dysfunction by
Modifying Claudin-2 Levels

(酪酸はクロディン 2 の発現制御を介してサイトカイン刺激による
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 黄 欣儀

【背景と目的】消化管粘膜バリア機能は機能性消化管障害を含めた種々の疾患で障害されていることが知られている。また各病態局所においては、炎症性サイトカインの発現変化が指摘されている。そこで今回我々は、サイトカイン刺激による粘膜バリア機能変化に対する短鎖脂肪酸の効果を検討した。

【方法】Caco-2 細胞を用いて *in vitro* での検討を行った。インサートに細胞を播種し、TNF- α /IFN- γ あるいは IL-13 の刺激を粘膜基底側より行い、短鎖脂肪酸（酪酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸）は粘膜内腔側に投与して検討を行った。粘膜バリア機能は粘膜電気抵抗を測定することで評価し、タイト結合蛋白（クロディン（CLDN）1-4, ZO-1）の発現は western blot によって検討した。また、短鎖脂肪酸の粘膜透過性に対する効果を粘膜電気抵抗と fluorescein isothiocyanate dextran (FD4) の透過性を測定することと、ZO-1 の蛍光免疫染色で評価した。

【結果】TNF- α /IFN- γ 刺激により、粘膜バリア機能は有意に低下した。酪酸を粘膜内腔側に投与することで、TNF- α /IFN- γ による粘膜バリア機能低下は有意に抑制された。一方、酢酸、プロピオン酸およびコハク酸は粘膜バリア機能を変化させなかった。さらに酪酸の粘膜内腔側への投与により IL-13 刺激による粘膜バリア機能低下は有意に抑制された。TNF- α /IFN- γ 刺激により CLDN2 の発現は有意に増加し、酪酸の投与により TNF- α /IFN- γ による CLDN2 の発現増加は有意に抑制された。さらに IL-13 刺激によっても CLDN2 の発現は増加し、酪酸によって IL-13 による CLDN2 の発現増加は有意に抑制された。また、TNF- α /IFN- γ は有意に FD4 の透過性を亢進させ、ZO-1 の発現局在を変化させた。酪酸は、TNF- α /IFN- γ による ZO-1 の発現局在変化を細胞表面上に回復させたが、亢進した FD4 の透過性は抑制されなかった。IL-13 は FD4 の透過性と ZO-1 の発現局在に影響を与えなかった。

【結論】酪酸は、CLDN2 の発現制御を介して粘膜バリア機能を制御していると考えられた。