

## 論文の内容の要旨

氏名：窪 田 仁 美

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：炎症性腸疾患モデルマウスにおけるビタミン D と胆汁酸の病態抑制効果の検討

炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)は、欧米を中心とした先進国で多い疾患であったが、近年では生活習慣の変化によりアジア諸国においても急激な罹患率の上昇が見られている。IBD の治療には分子標的薬が効果を示しており、長期予後は改善傾向にある。しかし、内科的治療に抵抗性を示す難治例や高額な医療費といった問題が依然として存在しており、治療法のさらなる開発が必要である。核内受容体の一種であるビタミン D 受容体(vitamin D receptor; VDR)は、活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) の結合によって活性化することで標的遺伝子の転写発現に影響を与え、生体のカルウム代謝、細胞の増殖・分化、免疫・炎症反応などを調節する。VDR は、小腸や大腸に高発現するが、腸粘膜の透過性、腸内細菌叢、免疫反応などを制御することで、IBD の病態を抑制することが動物実験などから明らかになっている。胆汁酸であるリトコール酸(lithocholic acid; LCA)もまた、VDR の生体内リガンドである。LCA は、一次胆汁酸であるケノデオキシコール酸(chenodeoxycholic acid; CDCA)が腸内で嫌気性細菌に 7-脱ヒドロキシル化されることで生じる二次胆汁酸の一種である。デキストラン硫酸ナトリウム(dextran sodium sulfate; DSS)を用いた大腸炎マウスモデルにおいて、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 及びその誘導体の経口投与や LCA の腹腔内投与が DSS 誘導性大腸炎を抑制する報告されている。しかし、腸管内の LCA などの胆汁酸の効果についての報告はない。本研究では、DSS 誘導性大腸炎モデルマウスにおいて、LCA 或いは CDCA の経口投与を行い、大腸炎に対する抑制効果を示すかどうかを検討した。

7 週齢のオスの C57BL/6 マウスに 3%DSS 溶液を 6 日間自由飲水させたあと濾過滅菌水に交換し、その 9 日後にサンプル回収を行った。DSS 投与の二日前からサンプル回収日前日まで、活性型ビタミン D<sub>3</sub>、LCA 或いは CDCA を連日マウスに経口投与した。3%DSS 投与はマウスの体重を減少させたが、被験化合物投与による有意な変化は認められなかった。一方、体重、便の性状変化、血便の有無から算出される disease activity index(DAI)スコアは DSS 投与によって上昇し、DSS 投与 5 日目、6 日目においていずれの化合物投与でも DAI スコアを有意に減少させ、炎症増悪を遅延させた。胆汁酸による治療効果をより詳細に解析するため、3%DSS 溶液投与 6 日目に着目した。DSS 誘導性大腸炎モデルマウスに対して、DSS 投与二日前よりサンプル回収日前日まで、LCA、CDCA を連日経口投与した。DAI スコアは DSS 投与によって増加し、胆汁酸投与によって有意に減少した。組織学的検査の結果、DSS 投与は炎症スコアを上昇させ、LCA、CDCA の投与は炎症スコアの増加に対して抑制傾向を示した。遺伝学的検査の結果、DSS 投与は炎症マーカー遺伝子 (*Il6* など) の発現を増加させ、LCA、CDCA は一部の遺伝子の発現増加を有意に抑制した。本研究より、LCA および CDCA の経口投与が DSS 誘導性大腸炎に対し、抑制効果を及ぼすことを明らかにした。