

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主 査） 教授 後藤田 卓 志

（副 査） 教授 森 山 光 彦 教授 石 井 敬 基

教授 石 原 寿 光

本論文タイトルは「炎症性腸疾患（IBD）モデルマウスにおけるビタミン D と胆汁酸の病態制御効果の検討」である。ビタミンD受容体（VDR）の生体内リガンドであるリトコール酸（LCA）およびLCAの前駆体であるケノデオキシコール酸（CDCA）の経口投与が炎症性腸疾患モデルマウスにおける大腸炎に対して抑制効果を示すことを明らかにした研究である。

IBDは欧米を中心とした先進国で多い疾患であったが、生活習慣の変化によってアジア諸国でも罹患率の上昇がみられる。近年の分子標的薬が奏効し長期予後も改善傾向があるが、治療抵抗性や高額な医療費が問題となっている。VDRは小腸や大腸に高発現し腸粘膜の透過性、腸内細菌叢、免疫・炎症反応を制御することが動物実験で明らかになっている。胆汁酸であるLCAは、一次胆汁酸であるCDCAが腸内細菌の影響で生じる二次胆汁酸でVDRの生体内リガンドとして知られている。LCAの腹腔内投与が炎症性腸疾患モデルマウスにおいて抑制的に働くことが示されているが、経口投与による抑制効果については報告がない。本研究では、LCAおよびその前駆体であるCDCAの経口投与が大腸炎に対する抑制効果について検討した。

3%デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を飲水したC57BL/6マウスに活性型ビタミンD<sub>3</sub>、LCAおよびCDCAを経口投与して大腸炎の変化を評価した。IBDで臨床的に用いられているdisease activity index（DAI）は化合物投与群においてDSS単独群と比較して有意に低下していた。組織学的検討でも、LCAおよびCDCA投与群ではDSS単独群と比較して炎症スコアの増加を抑制していた。さらに、遺伝子学的検討において、炎症マーカー遺伝子であるIl6などの遺伝子発現の増加が、LCAおよびCDCA投与群において有意に抑制されていた。

今回の検討から、LCAおよび前駆物質であるCDCAの経口投与はDSS誘導性大腸炎に対して抑制的に作用していることが明らかとなった。腸管内のLCAなどの胆汁酸が胆汁酸受容体である腸管VDRを介して消化管内の環境調節に寄与していることが示された。今回の動物実験から明らかとなった事実を臨床において評価することは問題となっている分子標的薬に対する治療抵抗性や高額な医療費の問題を解決する可能性がある。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3年 2月 17日