

氏名

増井 竜太

## 【背景】

潰瘍性大腸炎は比較的若年で発症し腹痛、下痢、血便を認め、再燃・寛解を長期に繰り返すことでQOLの著しい低下をきたす。難治例では手術を要することや、癌の発生がみられることが問題点とされる。病因は未だ完全には解明されていないが、腸管免疫バランスの破綻が関与していると考えられている。一方、短鎖脂肪酸は腸管免疫に関与し、腸管炎症に対して抑制的に作用すると考えられ、そのレセプターとして近年、GPR41やGPR43が同定された。そこで我々は、GPR43を介した短鎖脂肪酸の腸炎における役割につき研究をおこなった。

## 【目的・方法】

短鎖脂肪酸レセプターであるGPR43を介した腸炎制御メカニズムを検討する目的で、野生型マウス及びGPR43(-/-)マウスにDSS腸炎を惹起し、その病態につき検討した。次に、野生型マウスおよびGPR43(-/-)マウスに150mMの酢酸を自由飲水させDSS大腸炎を惹起し、腸炎の程度につき酢酸非投与群と比較検討した。

## 【結果】

GPR43(-/-)マウスでは、野生型マウスに比べ有意に体重の減少、disease activity index score (DAI)の悪化、ヘマトクリットの減少、腸管の短縮を示し、GPR43(-/-)マウスにおいて腸炎が悪化することが示された。また、GPR43(-/-)マウスの腸管におけるTNF- $\alpha$ およびIL-17の発現は、野生型マウスより有意に亢進していたが、IL-10発現は同程度であった。野生型に酢酸投与を行うとDSS単独群に比べ体重減少ならびに組織学的炎症が有意に軽減した。また、酢酸投与群の腸管においてTNF- $\alpha$ 、IL-17の発現が有意に減少し、IL-10の有意な亢進を認めた。GPR43(-/-)マウスにおいては酢酸投与群とDSS単独群では、体重の変動、DAI、腸管長及び腸管比重において両群間に差を認めず、腸管のサイトカイン発現にも差を認めなかった。すなわち、野生型マウスでみられた酢酸による腸炎抑制効果がGPR43(-/-)マウスでは認められなかった。

GPR43はこれまで主に好中球、好酸球に発現しているとされていたが、炎症性腸疾患患者の手術標本を用いた検討から腸管粘膜のリンパ球にも発現していることを確認した。そこで、GPR43を介した腸炎制御メカニズムを、リンパ球のサイトカイン産生に着目し検討したところ、野生型に比べGPR(-/-)マウスでは、LPS刺激によりリンパ球からTNF- $\alpha$ が強く誘導され、野生型およびGPR(-/-)マウスにおいて酢酸はLPS刺激によるTNF- $\alpha$ 産生を有意に抑制した。ヒトのリンパ球においてもLPSにより誘導されるTNF- $\alpha$ は酢酸により抑制され、GPR43抗体はこの作用を完全に消去した。このことから、酢酸はGPR43を介してリンパ球のTNF- $\alpha$ 産生を抑制することが示唆された。

## 【結論】

我々は、短鎖脂肪酸がそのレセプターであるGPR43を介して、リンパ球の炎症性サイトカインの産生を制御し腸炎を抑制すると結論し、GPR43は炎症性腸疾患に対する新規治療ターゲットとなりえると考えた。