

令和 2 年 6 月 27 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09378

研究課題名(和文)炎症性腸疾患の小胞体ストレスを標的とした抗TNFによる短鎖脂肪酸受容体発現の検討

研究課題名(英文)The target to treat for ER stress in patients with IBD

研究代表者

今枝 広丞 (IMAEDA, HIROTSUGU)

滋賀医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：20623317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：腸内細菌は消化管ホメオスタシスを維持するのに重要な役割を果たしている。近年、その乱れが、炎症性腸疾患に代表される免疫・アレルギー疾患の病態に強く関与していることが明らかとなってきた。腸内細菌の主な役割のひとつに食物繊維から短鎖脂肪酸を産生することにある。短鎖脂肪酸はGタンパク共役型受容体を介して抗炎症作用を発揮するとされている。これらのプロモーター領域には小胞体ストレスシグナルに関与する分子の結合領域がある。炎症性腸疾患における小胞体ストレスと短鎖脂肪酸受容体発現調節との関連を明らかにし、その消化管ホメオスタシスを維持する機構をプロバイオティクスへ応用することを目的とする。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大腸粘膜でGPR41、GPR43の発現が亢進していることを確認するとともに、小胞体ストレスと関連していることを証明するため、Xbp1、PERK、CHOP、IRE1a、ATF6、ATF4の発現をmRNA、タンパクレベルで確認する。

研究成果の概要(英文)：Intestinal bacteria play an important role in maintaining gastrointestinal homeostasis. In recent years, it has become clear that the disorder is strongly involved in the pathology of immune and allergic diseases represented by inflammatory bowel disease. One of the main roles of intestinal bacteria is in producing short-chain fatty acids from dietary fiber. Short-chain fatty acids are said to exert anti-inflammatory effects via G protein-coupled receptors. These promoter regions have binding regions for molecules involved in the endoplasmic reticulum stress signal. The purpose of this study is to clarify the relationship between endoplasmic reticulum stress and regulation of short-chain fatty acid receptor expression in inflammatory bowel disease, and to apply the mechanism of maintaining gastrointestinal homeostasis to probiotics.

研究分野：炎症性腸疾患

キーワード：小胞体ストレス TNF-

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト大腸上皮培養細胞である Caco-2 細胞を Tunicamycin および Thapsigargin で小胞体ストレスを誘導すると、時間依存的に GPR41 および GPR43 の mRNA の発現が誘導された。Thapsigargin による GPR41 および GPR43 の mRNA の発現誘導は TNF- α の濃度依存的に抑制された(上図)。これらのことより、短鎖脂肪酸受容体プロモーターの報告から予想された通り、小胞体ストレスがその発現誘導に関与していると考えられると同時に、TNF- α がその発現抑制に作用していると考えられた。この Caco-2 細胞における TNF- α の抑制効果は、ヒト生検検体で活動期 IBD 大腸粘膜での発現亢進と矛盾するようと思われるが、インフリキシマブあるいはアダリムマブといった抗 TNF- α 抗体製剤の投与別に検討したところ、抗 TNF- α 抗体製剤が投与されている症例のほうが有意に GPR41 および GPR43 の発現が亢進していた。つまり、プロバイオティクス投与に抗 TNF- α 抗体製剤を併用することによって、より有効な IBD の治療法を確立することが可能となると仮説をたて本研究を立案しました。

2. 研究の目的

IBD 大腸粘膜で GPR41, GPR43 の発現が亢進していることを確認するとともに、小胞体ストレスと関連していることを証明するため、Xbp1, PERK, CHOP, IRE1a, ATF6, ATF4 の発現を mRNA、タンパクレベルで確認する。

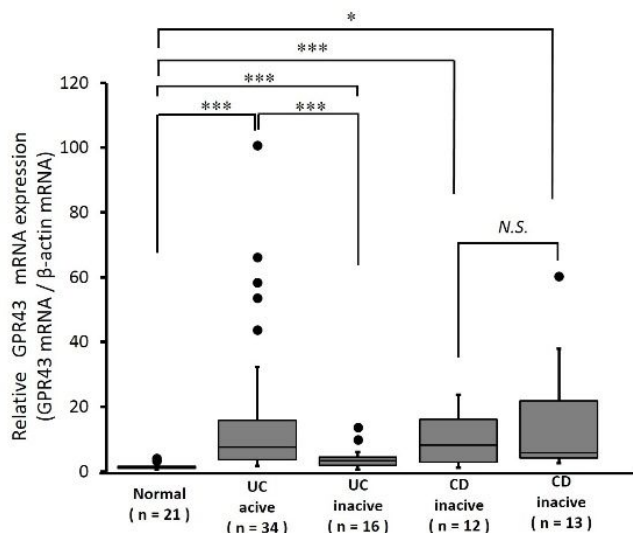
Zeng らは -Arrestin2 を介した小胞体ストレスと TNF- α による PUMA とのクロストークが存在することを IBD で報告した(Zeng LX et al. Mucosal Immunol. 2015)。このことが TNF- α が小胞体ストレスシグナルを抑制することによって短鎖脂肪酸受容体の発現を抑制する機序のひとつであることを証明する。

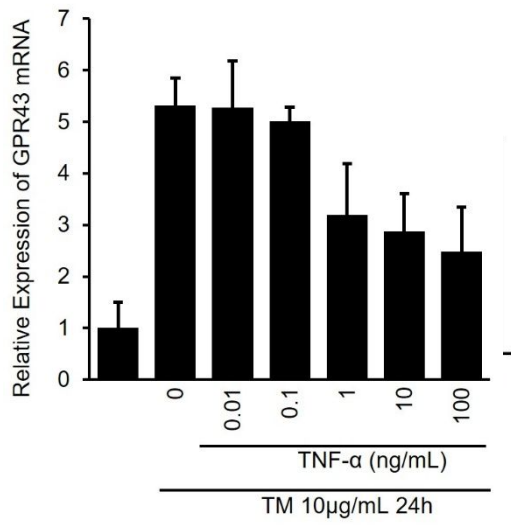
3. 研究の方法

ヒト大腸上皮培養細胞 Caco-2 細胞における Tunicamycin および Thapsigargin による小胞体ストレスが、GPR41, GPR43 の発現を誘導し、これが TNF- α で抑制されることを再現確認する。

4. 研究成果

実験において、内視鏡生検によるヒト大腸上皮における短鎖脂肪酸受容体の発現は、健常者と比較して CD と UC の大腸粘膜において亢進しており、それは活動期に顕著であった(下図)。生検検体の GPR41 および GPR43 の免疫組織化学では、大腸上皮に強い発現を認めたことより、短鎖脂肪酸受容体は炎症性腸疾患の活動期において大腸上皮細胞で発現が亢進していることが明らかとなった。





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

なし

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----