

令和元年6月19日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09308

研究課題名（和文）脂肪酸代謝酵素SCD1に着目した炎症性腸疾患の病態解明並びに新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Elucidation of pathophysiology of inflammatory bowel disease focusing on fatty acid metabolism enzyme SCD1

研究代表者

稲富 理（INATOMI, OSAMU）

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：70530351

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）：高脂肪食による腸炎悪化の原因に粘膜局所のSCD-1が重要な役割を担っていることが示唆された。DSS腸炎ではコントロールマウスに比較し、大腸上皮内でのLC3発現が有意に増加し、その作用はクロロキンの投与によりさらに増強した。高脂肪食の投与によりLC3発現は増強せず、選択的オートファジー基質のp62の蓄積を認めた。このことから高脂肪食負荷により何らかの理由でオートファジー不全が生じ、腸炎の悪化を誘発している可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高脂肪食がクローン病を増悪させるメカニズムは長らく解明されていないが、本研究では脂肪酸代謝に関わるSCD-1とオートファジーを介した腸管局所での炎症進展機序の重要性を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：It was suggested that SCD-1 in the mucosal area plays an important role in the cause of exacerbation of colitis due to high fat diet. In DSS colitis, LC3 expression in colonic epithelium was significantly increased as compared to control mice, and the action was further enhanced by the administration of chloroquine. Administration of a high-fat diet did not enhance LC3 expression, and accumulation of the selective autophagy substrate p62 was observed. This indicates that high fat diet load may cause autophagy failure for some reason, and may cause deterioration of enteritis.

研究分野：消化器内科

キーワード：SCD-1

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

クローン病は腸管粘膜の慢性炎症を伴う難治性疾患であり、高脂肪食が病態の悪化に関与することが知られているが、脂肪食が惹起する腸管局所での炎症進展機序は未だ不明である。

2. 研究の目的

本研究では大腸炎と高脂肪食の関わり、脂肪酸代謝に関わる SCD-1 とオートファジーの関与について検討した。

3. 研究の方法

①C57BL6 マウスに 3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)に高脂肪食を負荷することにより、DSS 単独投与群と体重・大腸の総長・組織学的所見・組織内のサイトカイン発現など検討した。

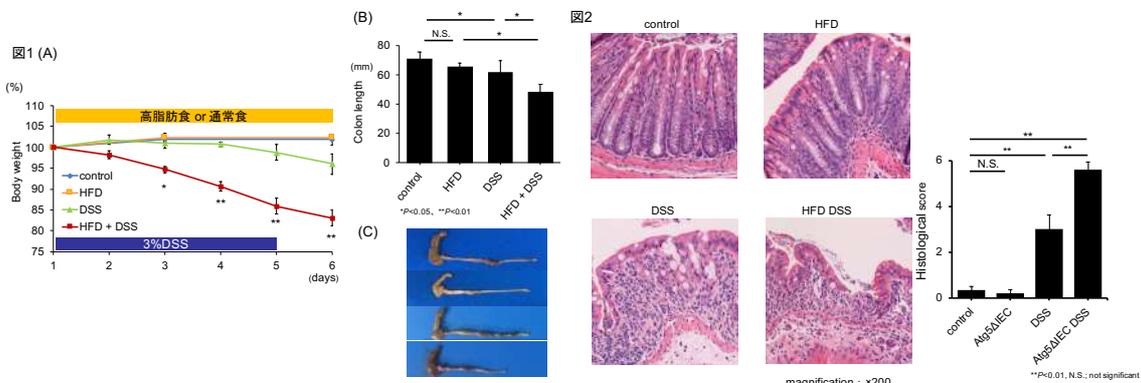
②DSS 腸炎マウスにおける大腸上皮内での LC3 発現、選択的オートファジー基質である p62 の発現を検討した。

③飽和脂肪酸を不飽和脂肪酸に変換する酵素である Stearoyl-CoA desaturase-1(SCD1)の関与を検討した。小腸上皮および筋線維芽細胞の培養細胞において飽和脂肪酸のパルミチン酸および不飽和脂肪酸のオレイン酸によるサイトカインの発現を Real time PCR 法で検討した。また、内視鏡下生検組織を用いた活動性クローン病患者の小腸上皮における SCD1 の発現を Real time PCR 法で検討した。

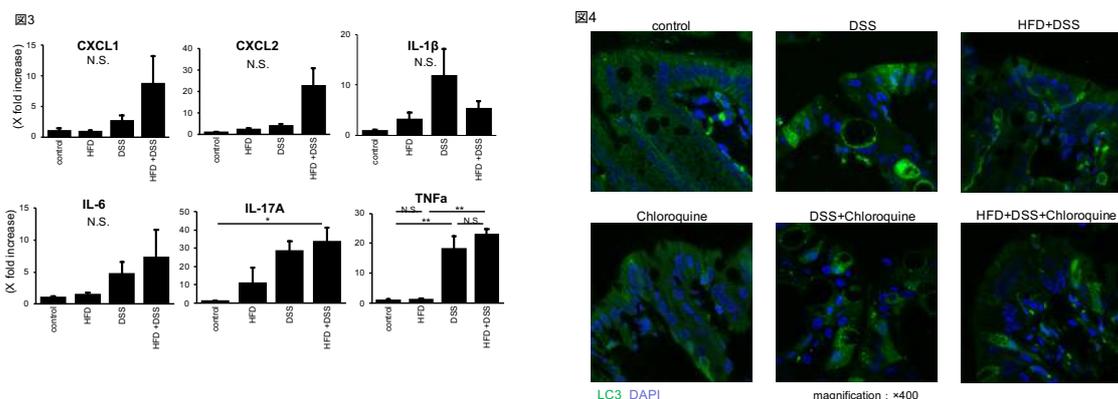
④C57BL6 マウスに 3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)に高脂肪食を負荷することにより上皮細胞内の SCD-1、SCD-2 の発現を検討した。

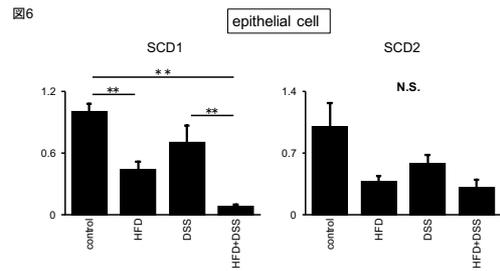
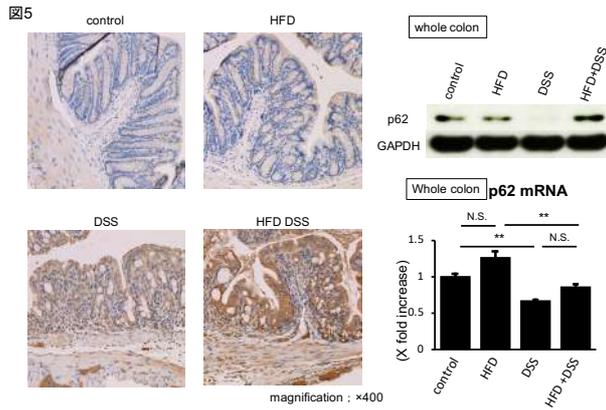
4. 研究成果

C57BL6 マウスに 3%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)に高脂肪食を負荷することにより、DSS 単独投与群と比較し、有意にマウスの体重減少及び大腸の総長の短縮を認めた ($p < 0.05$)。DSS+高脂肪食群では、組織学的に上皮の萎縮や炎症細胞浸潤を著明に認め、組織内の IL-17A および TNF α 発現は増加傾向にあった。次に高脂肪食負荷とオートファジーの関連性について検討した。DSS 腸炎ではコントロールマウスと比較し、大腸上皮内での LC3 発現が有意に増加し、その作用はクロロキンの投与によりさらに増強した。高脂肪食の投与により LC3 発現は増強せず、選択的オートファジー基質の p62 の蓄積を認めた。このことから高脂肪食負荷により何らかの理由でオートファジー不全が生じ、腸炎の悪化を誘発している可能性が示された。



次に飽和脂肪酸を不飽和脂肪酸に変換する酵素である Stearoyl-CoA desaturase-1(SCD1)の関与を検討した。小腸上皮および筋線維芽細胞の培養細胞において飽和脂肪酸のパルミチン酸が炎症性サイトカインである IL-6 の発現を誘導し、不飽和脂肪酸のオレイン酸はそれらの発現を抑制した ($p < 0.05$)。また、内視鏡下生検組織を用いた RT-PCR 法により活動性クローン病患者の小腸上皮では SCD1 の発現が健常人と比較して低下していた ($p < 0.05$)。マウスを用いた検討では、高脂肪食負荷および 3%DSS+高脂肪食負荷の両群において上皮細胞内の SCD-1 の発現低下を認めた一方 ($p < 0.05$)、SCD-2 の発現には影響を認めなかった。





これらの結果から、高脂肪食による腸炎悪化の原因に粘膜局所の SCD-1 が重要な役割を担っていることが示唆された。また、オートファゴソーム形成に SCD-1 が必須であるとする研究報告もあることから、高脂肪食負荷によるオートファジー機能不全に SCD-1 が関与している可能性も示唆される。今後は SCD-1 欠損マウスを現在作成中であり、これらを用いた DSS 腸炎の感受性、およびオートファジー誘導について検討予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 1 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年 :

国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 馬場重樹

ローマ字氏名 : Shigeki Bamba

所属研究機関名：滋賀医科大学

部局名：栄養治療部

職名：講師

研究者番号（8桁）：40422901

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。