

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号： 3 2 6 2 0  
研究種目： 奨励研究  
研究期間： 2023 ~ 2023  
課題番号： 2 3 H 0 5 3 3 7  
研究課題名 LMV病態における生体内プロピオン酸が与える効果の解明

## 研究代表者

藤城 真樹 (Fujishiro, Maki)

順天堂大学・大学院医学研究科・技術補助員

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：ループス腸間膜血管炎(LMV)は、全身性エリテマトーデスにみられる合併症の一つで、血管炎を主因とする病態である。一般的な治療はステロイド投与であり、病態に特化した副作用の少ない治療法の開発が望まれる。我々は、誘導LMVマウスモデルを樹立し、解析した過程で、LMV誘導により糞便中で有意にプロピオン酸が増加することを明らかにした。本研究は、誘導LMVマウスモデルを用い、高用量のプロピオン酸が病態の発症や悪化にどのように関与するか検討した。その結果、LMV誘導でみられた血小板の活性化や血管壁の肥厚が抑制された。今後は、プロピオン酸がLMVの病態にどのように関与しているのか検証を進めていく。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

LMV病態でみられる血小板の活性化や血管壁の肥厚をプロピオン酸が抑制することを明らかにした。したがって、LMV誘導による腸内のプロピオン酸濃度の増加は、さらなるLMV病態の悪化を防ぐためのメカニズムであることが示唆された。将来的には、シンバイオティクス等を用いて、腸内のプロピオン酸濃度を調節する手法を開発し、LMV病態の予防や改善、病態に特化した治療法の開発などに寄与できる可能性がある。

研究分野： 病理学、免疫学

キーワード： ループス腸間膜血管炎 (LMV) 腸内細菌叢由来代謝産物 プロピオン酸

## 1. 研究の目的

全身性エリテマトーデス（以下、SLE）に合併してみられる腹痛の1つにループス腸間膜血管炎（以下、LMV）がある。症状は感染性腸疾患の症状と類似しているが、血管炎を主因とし腸管出血を伴う場合は予後が悪い。また、LMVの確定的な診断基準がないため、早期診断・治療が困難である。加えて、治療はステロイド投与が一般的であり、病態に特化した副作用の少ない治療法の開発が望まれる。

我々は、誘導 LMV マウスモデルを樹立し、これを利用し LMV の病態解析を進めている。その解析過程で、LMV 誘導により糞便中で有意にプロピオン酸が増加することを明らかにした。プロピオン酸は、低用量では SLE の病態改善 (Sanchez, *Nat Commun*, 2020) に寄与する一方で、高用量では血小板の活性化を引き起こす (Dürholz, *Front Immunol*, 2022) といった報告がある。誘導 LMV マウスモデルでは、病態発症前から血小板の活性化がみられることから、糞便中のプロピオン酸の増加が、そこに関与しているのではないかと考えた。

そこで本研究は、誘導 LMV マウスモデルを用い、高用量のプロピオン酸が病態の悪化や発症に関与しているか検証した。

## 2. 研究成果

糞便に含まれるプロピオン酸は、腸内細菌叢由来の代謝産物であるため、LMV 誘導によってプロピオン酸産生菌が増加するかを検証した。LMV を誘導した際、糞便から抽出した DNA の定量 PCR の結果から誘導 2 週間後より腸内細菌叢が変化していたため、誘導 3 週間後の糞便を採取し、DNA を抽出した。定量 PCR を用いプロピオン酸産生菌の同定を行ったところ、LMV 誘導により *Bacteroidetes fragilis* が増加傾向を示し (Figure 1)、LMV 誘導におけるプロピオン酸の産生増加には、*Bacteroidetes fragilis* が関与することが示唆された。

次に、LMV を 4 週間誘導後、誘導を休止し 4 週間経過後より高用量のプロピオン酸を 4 週間自由飲水させ、血小板の活性化と回腸の病理学的解析を行った。その結果、予想に反し LMV 誘導による血小板の活性化 (CD62P の発現) に抑制傾向がみられ (Figure 2)、また、LMV 誘導によって減少していた血小板数は回復した。異常な血小板の活性化は、血管内皮細胞の炎症を惹起する (Nhek, *Arterioscler Thromb*, 2017) ことから、プロピオン酸の投与によって血小板から血管内皮細胞へ与える影響が減少することで、血管炎が抑制される可能性があると考え、回腸の腸粘膜下層の血管を中心とした病理学的な解析を行った。

Figure 1

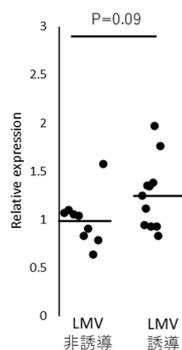


Figure 1  
LMV誘導マウスモデルのLMV誘導群の糞便中では、*Bacteroidetes fragilis*が増加傾向を示した  
グラフは、糞便中DNAのqPCR

Figure 2

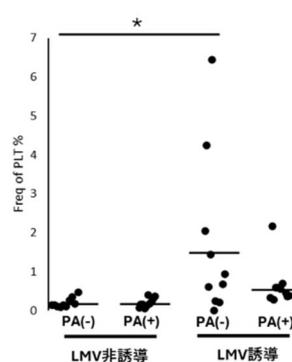


Figure 2  
LMV誘導マウスモデルへの高用量のプロピオン酸を投与により、LMV誘導群でみられた血小板の活性化 (CD62Pの発現) が抑制  
\*; p<0.05, PA; プロピオン酸

回腸の病理学的解析の結果、LMV 誘導によって惹起される腸上皮細胞の傷害や、腸粘膜下層の血管の血管内皮細胞の形態学的変化は、プロピオン酸の投与を行っても変化しなかった。しかし、LMV 誘導による血管壁の肥厚は、プロピオン酸投与で有意に抑制された (Figure 3A, B)。さらに、LMV 誘導によって、血管壁の構成細胞である血管平滑筋が増殖能をもつ合成型へ分化したが、プロピオン酸投与により、合成型の血管平滑筋が減少し、血管壁の肥厚が抑制された可能性がある。

Figure 3

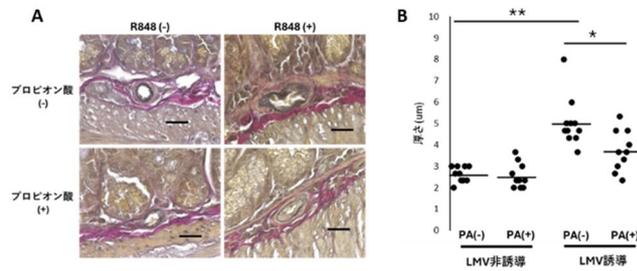


Figure 3

LMV誘導マウスモデルへの高用量のプロピオン酸を投与により、血管壁肥厚が抑制

A; 回腸のエラスチカワンギーン染色, Bar= 20μm

B; 腸粘膜下層の血管壁の厚さ

\*; p<0.05, \*\*; p<0.01、PA; プロピオン酸

本研究では、LMV 誘導により糞便中で増加した腸内細菌叢由来代謝産物であるプロピオン酸の産生に関わる細菌を同定した。また、高用量のプロピオン酸の投与により、LMV 病態でみられた血管平滑筋の合成型への分化や血小板の活性化が抑制されることを明らかにした。

今後は、高用量のプロピオン酸投与による血管平滑筋の分化の変化や、血小板の活性化抑制に着目し、腸内プロピオン酸量がどのように LMV 病態に関与しているのかを検証していく。将来的には、腸内細菌由来のプロピオン酸産生濃度を調整することで、LMV 病態の予防やコントロールに役立つ方法を探索する。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takizawa Haruko, Araki Yoshihiko, Fujishiro Maki, Tomita Shigeki, Kishikawa Satsuki, Hashizume Akane, Mitsumori Toru, Nitta Hideaki, Iizuka-Honma Hiroko, Sawada Tomohiro, Okubo Mitsuo, Sekiguchi Yasunobu, Ando Miki, Noguchi Masaaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Role of TGF-beta1 and TNF-alpha1 produced by neoplastic cells in the pathogenesis of fibrosis in patients with hematologic neoplasms	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 83 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.22044	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nitta Hideaki, Takizawa Haruko, Mitsumori Toru, Iizuka-Honma Hiroko, Araki Yoshihiko, Fujishiro Maki, Tomita Shigeki, Kishikawa Satsuki, Hashizume Akane, Sawada Tomohiro, Okubo Mitsuo, Sekiguchi Yasunobu, Ando Miki, Noguchi Masaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Possible New Histological Prognostic Index for Large B-Cell Lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6324 ~ 6324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12196324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hayakawa Kunihiro, Fujishiro Maki
2. 発表標題 Analysis of the relationship between changes in the gut microbiota and the production of autoantibodies
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織 (研究協力者)

氏名	ローマ字氏名