

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 臨床免疫学教育研究分野 氏名 太田 真二
指導教授氏名	福田 眞作
論文審査担当者	主 査 浅野 クリスナ 副 査 今泉 忠淳 副 査 澤村 大輔
<p>(論文題目) Cyclosporine protects from intestinal epithelial injury by modulating butyrate uptake via upregulation of membrane monocarboxylate transporter 1 levels (シクロスポリンによるモノカルボン酸トランスポーター1を介した酪酸輸送の制御と腸上皮障害抑制効果)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>シクロスポリンは重症潰瘍性大腸炎に対して速やかな治療効果を発揮するが、その詳細なメカニズムは分かっていない。近年、薬剤の治療効果と腸内細菌との関連性が注目されている。腸内細菌発酵産物の酪酸は腸上皮細胞(intestinal epithelial cells; IECs)に作用し、transforming growth factor-β (TGF-β)産生や制御性T細胞の誘導が報告されている。本研究は、酪酸の吸収トランスポーターである monocarboxylate transporter 1 (MCT1)のシクロスポリンによる発現調節、粘膜障害抑制効果の解明を目的とした。</p> <p>実験では、4% dextran sulfate sodium 投与によるマウス腸炎モデルにシクロスポリンを連日腹腔内投与した。この結果、シクロスポリンは腸炎悪化の抑制効果を示し、この効果は抗菌薬カクテルの投与により消失した。これは酪酸のプロドラッグである tributyrin の投与による酪酸濃度の上昇とともに回復した。また、MCT1 阻害薬である α-cyano-4-hydroxycinnamic acid (CHC)投与によりシクロスポリンの腸炎に対する効果は著明に減弱した。これらの結果から、シクロスポリンの腸炎抑制効果に MCT1 を介した酪酸吸収の関与が考えられた。さらに、シクロスポリンの投与は IEC 細胞膜における MCT1 と核内 AcH3 の増加、腸管における TGF-β1 と IL-10 の発現上昇を誘導し、酪酸吸収を介した機構が示唆された。Caco-2 細胞を用いた実験では、シクロスポリン投与により膜分画における MCT1 の発現上昇を認めた。また、細胞頂端側の MCT1 および CD147 の発現増加を認めた一方、MCT1 mRNA には変化を認めなかった。さらに、MCT1 基質 3-bromopyruvic acid のアポトーシス誘導や、酪酸の蛍光誘導体である 1-pyrenebutyric acid の細胞内移行がシクロスポリン投与により促進され、CHC 投与により消失した。これらにより、シクロスポリンが腸上皮細胞の頂端側細胞膜上での MCT1 発現増加と酪酸吸収促進をもたらし、MCT1 発現増加には膜輸送促進を含む翻訳後調節メカニズムが関与していることが示唆された。</p> <p>本研究は、潰瘍性大腸炎の腸上皮傷害に対するシクロスポリンの治療効果に関するメカニズムを明らかにし、酪酸がシクロスポリン治療効果の指標となることを示した。さらに、酪酸または酪酸産生菌とシクロスポリンの同時投与は重度の潰瘍性大腸炎の予後改善につながることを期待された。以上から、本研究は多角的な検討の成果により重症潰瘍性大腸炎の臨床および基礎研究に貢献するものであり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Biochemistry and Biophysics Reports 2020; 24: 100811