

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2014.02) 14巻1号:61～62.

平成23.24年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題
15)腸内細菌由来の新規線維化抑制物質を用いた新しい治療薬開発の
前臨床試験

研究代表者 嘉島 伸

15) 腸内細菌由来の新規線維化抑制物質を用いた新しい治療薬開発の前臨床試験

研究代表者 嘉島 伸

[目的]

クローン病や潰瘍性大腸炎などの慢性炎症性腸疾患では、腸管障害が反復して起こることにより高率に腸管組織の線維化をきたし、腸閉塞などの重篤な合併症を引き起こす。線維化の形成・維持には TGF β や CTGF の発現増加が密接に関係しているとされており^{1) 2)}、これらの分子の発現を制御することにより線維化の軽減が期待される。我々はこれまで、乳酸菌由来活性物質である長鎖ポリリン酸が急性炎症モデルにおける腸管障害を改善することを明らかにしてきた³⁾。本研究では慢性腸炎モデルにおける腸管障害や線維化に対するポリリン酸の改善効果を検討する。

[方法]

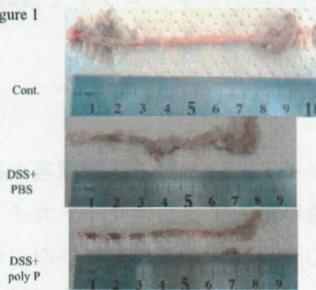
3% DSS 自由飲水を 5 日間、その後、蒸留水自由飲水を 30 日間行い、慢性腸炎モデルマウスを作製した。ポリリン酸は DSS 投与開始後 25 日目から注腸投与した。コントロール群、DSS 単独投与群、DSS およびポリリン酸投与群の 3 群において、腸管粘膜からサンプルを回収し、RT-PCR、ウエスタンブロットにより各遺伝子の発現を検討した。

[結果]

① DSS 単独投与群ではコントロール群に対し有意に

腸管が短縮しており、ポリリン酸投与により腸管短縮は改善した (Figure1)。またポリリン酸投与群では粘膜下層~筋層にかけての浮腫、炎症細胞浸潤、線維化が軽度であった (Figure2)。② DSS 単独投与群では炎症性のメディエーターである IL-1 β、TNFα、IFN γ (RT-PCR で検討)、pNF κ B (ウエスタンブロットで検討) が過剰に発現していたが、ポリリン酸を投与することで発現が抑制された (Figure3)。③ DSS 単独投与群では TGF β 1、SMAD4、CTGF の発現量が

Figure 1



	コントロール	DSS	DSS+ポリリン酸
腸管長(cm)	7.72±0.28	5.79±0.29	6.39±0.39

Figure 2



	コントロール	DSS	DSS+ポリリン酸
組織学的重症度	0.17±0.07	2.94±0.58	2.00±0.26
膠原繊維の面積比	1.00±0.29	2.78±0.55	1.82±0.36

Figure 3

	コントロール	DSS+PBS	DSS+ポリリン酸
IL-1β	1.00±0.38	125.93±32.25	59.35±40.02
TNFα	1.00±0.36	20.60±6.85	5.328±2.99
fold change of mRNA (RT-PCR)			
IFN-γ	1.00±0.45	153.10±115.59	10.81±4.71
NF-κB / actin (Western blotting)			
NF-κB	1.00±0.59	2.53±0.51	1.89±0.43

Figure 4

	コントロール	DSS+PBS	DSS+ポリリン酸
CTGF / actin	1.00±0.37	2.30±0.89	0.93±0.86
TGF-β1 / actin	1.00±0.62	11.78±3.38	8.38±2.11
SMAD4 / actin	1.00±0.74	13.77±3.78	9.48±2.53

Western blotting

増加しており、ポリリン酸注腸投与によりこれらの発現量は有意に低下した（ウエスタンブロットで検討）(figure4)。

[考 察]

ポリリン酸は慢性腸炎モデルにおける腸管障害や線維化を改善した。その機序として炎症性サイトカインおよび線維化促進分子の発現抑制が関与していた。ポリリン酸は慢性腸炎における腸管障害や線維化に対する新たな治療薬になりうると考えられた。

[文 献]

- 1) Ghosh AK, Yuan W, Mori Y, et al. Smad-dependent stimulation of type I collagen gene expression in human skin fibroblasts by TGF-beta involves functional cooperation with p300/CBP transcriptional coactivators. *Oncogene* 2000;19:3546-55.
- 2) Mori T, Kawara S, Shinozaki M, et al. Role and interaction of connective tissue growth factor with transforming growth factor-beta in persistent fibrosis: A mouse fibrosis model. *J Cell Physiol* 1999;181:153-9.
- 3) Segawa S, Fujiya M, Konishi H, et al. Probiotic-derived polyphosphate enhances the epithelial barrier function and maintains intestinal homeostasis through integrin-p38 MAPK pathway. *PLoS One* 2011;6:e23278