

研究区分	教員特別研究推進（地域振興）
------	----------------

研 究 テーマ	核内受容体 PXR 活性化を介した腸管バリア機能維持のメカニズム解析				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	大岡 央
	研究協力者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発 表 者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	大岡 央

講演題目
核内受容体 PXR を介した腸管バリア保護機構とその破綻機序の解析
研究の目的、成果及び今後の展望 腸管バリアは粘液層・上皮層・免疫系からなる生体防御機構であり、その破綻（リーキーガット症候群：LGS）は炎症性腸疾患や自己免疫疾患、代謝性疾患の発症・進展に関与することが指摘されている。核内受容体 Pregnane X Receptor (PXR) は腸管に高発現し、その活性化が Toll 様受容体 4 (TLR4) の発現抑制を介してバリア機能維持に寄与すると報告されているが、その分子機序および生体における LGS 発症との関連は十分に解明されていない。本研究では、PXR 活性化による腸管バリア機能維持機構を、培養細胞を用いたインビトロ系と高脂肪食負荷マウスを用いたインビボ系の双方から解析した。 インビトロ系では、ヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞を過密培養により腸管上皮細胞様に分化させ、LPS 誘発性腸管バリア機能低下モデルを構築した。LPS 処置により経上皮電気抵抗 (TEER) の低下と TLR4 mRNA 発現の上昇が認められ、IFN-γ および TNF-α を併用した条件下ではタイトジャンクション (TJ) 関連タンパク質 (<i>CLDN1</i>, <i>OCLN</i>) の発現低下が検出された。これらの変化は PXR アゴニストであるリファンピシンの前処置により抑制された一方、TJ 関連遺伝子の mRNA レベルに有意な変化は見られず、PXR 活性化が転写以外の機序を介して TJ タンパク質を保護し、バリア機能を維持する可能性が示された。次に、生体内の腸管バリア破綻過程において、PXR を介した保護機構がどのように関与するかを調べるため、高脂肪食 (HFD) 誘発 LGS モデルを用いた解析を行った。C57BL/6J マウスに HFD を 14 週間給餌し、FITC- デキストランを用いた透過性試験を実施したところ、HFD 群の一部個体で明瞭な透過性亢進が認められ、LGS 発症の初期段階を捉えるモデルが構築された。部位別の遺伝子発現解析では、回腸において Tlr4 mRNA 発現と透過性に正の相関が認められ、空腸・結腸とは対照的なエンドトキシン耐性様のパターンが観察された。このことから、HFD 誘発性 LGS は回腸を起点として発症する可能性が示された。 本研究により、PXR 活性化が転写以外の機序を介して TJ タンパク質の発現低下を抑制しうること、および生体における腸管バリア破綻の起点部位が示唆された。今後は、PXR による TJ タンパク質の制御機構を詳細に解析するとともに、回腸の PXR を介した腸管バリア保護作用の減弱・破綻の機序を分子レベルで解明し、PXR を標的とした食事誘発性 LGS の予防・治療法の開発へと展開したい。