

京都大学教育研究振興財団助成事業
成果報告書

2023年 5 月 8 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋作 様

所属部局 京都大学医学部消化器内科

職 名 医員

氏 名 岡部 誠

助成の種類	令和4年度 ・ 研究活動推進助成		
申請時の科研費 研究課題名	腸内細菌叢によるn-6系脂肪酸代謝産物の腸管炎症における 病態生理学的役割の解明		
上記以外で助成金 を充当した 研究内容	なし		
助成金充当に関 わる共同研究者	京都大学医学部消化器内科 助教 山本 修司 京都大学医学部消化器内科 医員 北本 博規		
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) なし		
成果の概要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成 し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)		
会計報告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円	
	使用した助成金額	1,000,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額
		実験試薬	900,000円
動物管理費		100,000円	
当財団の助成に ついて	このたびは、高額な助成金を与えて頂き誠にありがとうございました。細胞実験からマウス実験、メタボローム解析と多岐に渡る実験計画を立てていたものの、研究費の捻出に難渋し一部の実験がストップしておりました。そのため今回の助成金で実験を再開させて頂くことができました。お陰様で2023年度の科研費 基盤Cに採択されることとなりました。大変感謝しております。ありがとうございました。		

成果報告書/岡部 誠

【研究内容】 本邦における炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) の患者数は劇的に増加している。この患者数の増加には、日本人の食事内容の変化が指摘されている。これまで脂肪酸の摂取過多が、IBD 発症に深く関わっていることが多数報告されてきた。特に、n-6 系多価不飽和脂肪酸 (n-6 polyunsaturated fatty acid; n-6 PUFA) は IBD 発症・増悪のリスク因子とみなされてきたが、近年、腸内細菌による n-6 PUFA の代謝産物 (KetoC) が抗炎症効果を示すことが報告されている。我々は KetoC を含めた n-6 PUFA の代謝産物が IBD に与える影響とその機序を解明し、新規 IBD 治療薬の確立を目的として研究を行っている。すでに我々の研究グループは、KetoC がマウスの腸管炎症を抑制することと、マクロファージに対する抗炎症効果を有することを確認しており、2022 年度は、KetoC が腸内細菌叢に与える影響とマクロファージに対する抗炎症効果の作用機序について研究を実施した。

【研究成果】

・IBD モデルマウスとして DSS 腸炎を用いた。マウスを KetoC 注腸群とコントロール注腸群に分け、まずそれぞれの注腸を行った後に DSS 水を 5 日間投与した。その後 free water を 5 日間摂取し、それらのマウスの糞便を用いて腸内細菌叢を解析 (16s リボソーム RNA) したところ、KetoC 群は control 群より有意に、Lacnospiraceas や Lactobacillus などの腸管炎症を抑制する腸内細菌叢が増加していた。この結果からは、KetoC による抗炎症効果の機序の一つとして、腸内細菌叢を変化させることが関与している可能性が示唆される。

・KetoC がマクロファージのマウス細胞株に対し、抗炎症効果を有することは確認していたが、本年はその作用機序を解明する実験を Western Blotting を用いて施行した。具体的には、マウス骨髄由来マクロファージ (BMDM) を KetoC 群と control 群に投与群に分け、それぞれに LPS 刺激を行いさまざまなシグナル経路の活性化を確認した。結果は control 群と比較し KetoC 投与群で有意に、MAP キナーゼ経路 (ERK、p38、JNK) のシグナル発現が抑制されていた。このことから、KetoC は MAP キナーゼ全般を制御する可能性が示唆された。

【研究の今後】

今後は、マウス実験における再現性や、KetoC 注腸実験におけるマウス糞便を用いて、脂質やその代謝産物のメタボローム解析を行う予定である。

さらに、IBD 患者における便中脂質のメタボローム解析や、ヒトの腸管炎症に対する KetoC の抗炎症効果の有無についての実験を継続して実施していく。