

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2456 号

Inchinkoto, the traditional Japanese Kampo medicine, enhances the intestinal epithelial barrier function in cultured Caco-2 cells

漢方薬・茵陳蒿湯の Caco-2 細胞に対する腸管上皮バリア機能強化について

中尾 文香 (なかお あやか)

博士 (医学)

論文内容の要旨

黄疽、肝硬変の治療薬として使われている茵陳蒿湯 (ICKT) は、抗酸化作用、抗炎症作用、胆汁分泌促進作用などの薬理作用がある。ICKT の主要な成分であるゲニポシドの腸内細菌代謝物のゲニピンは、その薬理学的特性に関与する活性物質であると考えられている。このような薬理作用のある薬剤は、炎症性腸疾患、肥満、代謝性疾患の原因の一つである腸管バリア機能障害の予防治療効果が期待されている。しかし、腸上皮バリアに対する ICKT の影響に関する研究は行われていない。この研究の目的は、腸のバリア機能に対する ICKT の効果を明らかにすることである。腸上皮バリア機能に対する ICKT とゲニピンの作用は、ヒト結腸癌由来の細胞株である Caco-2 細胞を用いて評価した。Caco-2 細胞は過密培養により腸管上皮様に分化することで知られている。腸上皮バリア機能は Caco-2 単層培養により経上皮抵抗値 (TEER) とソディウムフルオレセイン (Na-F (10 μ g/ml), MW=327) の透過量による細胞間隙透過性を測定することによって評価した。またバリア障害はリポ多糖 (LPS) により惹起した。ICKT (50, 100, 200 μ g/ml) は、Caco-2 細胞単層で TEER をそれぞれ 19.625 $\Omega \times \text{cm}^2$ 、357.9 $\Omega \times \text{cm}^2$ 、401.55 $\Omega \times \text{cm}^2$ 増加させ、Na-F 透過性を 2.64%、2.34%、1.95% 減少させた。主要成分のゲニピン (10 μ g/ml) は TEER を 27.3 $\Omega \times \text{cm}^2$ 増加させ、Na-F 透過性を 1.99% 減少させた。LPS 存在下においてコントロール群に対し ICKT (50, 100, 200 μ g/ml) は、それぞれ 99.0 $\Omega \times \text{cm}^2$ 、96.5 $\Omega \times \text{cm}^2$ 、73.1 $\Omega \times \text{cm}^2$ 、ゲニピン (10 μ g/ml) は 125.6 $\Omega \times \text{cm}^2$ 高い抵抗値を示した。また Na-F 透過性においては ICKT (50, 100, 200 μ g/ml) はそれぞれ 5.28%、4.61%、5.57%、ゲニピンは 5.96% の減少がみられた。ICKT およびゲニピンは上皮バリア機能に対して TEER の低下と Na-F 透過性の増加を抑制し、LPS によって誘発されるバリア障害を抑制した。また ICKT の主成分であるゲニピンがこの作用に寄与することが明らかになった。これらの結果により、ICKT は炎症性腸疾患の治療に適切な治療法である可能性が示唆された。