

# 26PB-pm307

メトトレキサートによるラット回腸 glucagon-like peptide-2 発現の変動について  
○田淵 千倫<sup>1</sup>, 町田 麻依子<sup>1</sup>, 志賀 咲紀<sup>2</sup>, 町田 拓自<sup>2</sup>, 平藤 雅彦<sup>2</sup> (<sup>1</sup>北海道薬大, <sup>2</sup>北医療大薬)

【目的】小腸粘膜増殖や機能の恒常性に glucagon-like peptide-2 (GLP-2) が関与している。我々は以前に嘔吐類似行動を示す用量のメトトレキサート(MTX)をラットに投与しても腸管粘膜障害が軽症であることに着目し、回腸における GLP-2 前駆体である proglucagon、GLP-2 受容体、GLP-2 のモジュレータである insulin-like growth factor-1 mRNA 発現を検討したところ、これらが MTX 投与により誘導されることを報告した(日本薬学会第 136 年会)。本研究では、MTX 投与による回腸 GLP-2 発現局在の変動について免疫組織化学的に検討した。

【方法】9 週齢の雄性ウィスターラットに MTX 50 mg/kg および対照として生理食塩液を腹腔内投与し、投与 24 時間および 96 時間後に、isoflurane による麻酔下にて屠殺し、回腸を摘出した。摘出組織をパラフィン包埋して組織切片を作成した。ラット GLP-2 に交差反応性を示す抗 GLP-2 Polyclonal ウサギ抗体(Bioss、米国)を使用し、回腸に局在する GLP-2 陽性細胞の発現を免疫組織化学的に検討した。

【結果および考察】MTX 投与 24 時間後において、GLP-2 陽性細胞数は対照群と比較して絨毛粘膜中では増加傾向( $p = 0.054$ )、陰窩細胞中では有意な増加( $p < 0.01$ )、回腸組織全体では有意な増加( $p < 0.001$ )を示した。MTX 投与 96 時間後においては、対照群と比較して陰窩細胞中および回腸組織全体の陽性細胞数は増加傾向(各々  $p = 0.10$ )を示した。MTX 投与による、この GLP-2 陽性細胞数の誘導は proglucagon mRNA 発現量の変動と一致していた。

以上より、MTX は投与後 24 時間以内に、回腸絨毛起始部である陰窩細胞を中心に GLP-2 発現を誘導し、このことが腸管恒常性の維持に寄与していると考えられた。