

23O-am03S

腸粘膜傷害の修復・治癒におけるロイコトリエン BLT2 受容体の役割

○松本 唯¹, 野口 岳寿¹, 山中 勇人¹, 松本 健次郎¹, 天ヶ瀬 紀久子², 佐伯 和子³, 横溝 岳彦³, 加藤 伸一¹ (京都薬大・病態薬科・薬物治療,²立命館大・薬・病態薬理,³順天堂大・医・生化学第一)

【背景】BLT2 受容体は、LTB4 の低親和性受容体として同定され、近年、トロンボキサン合成酵素依存性に産生される 12-HHT が内因性リガンドであることが明らかにされた。これまでの研究で、BLT2 受容体が皮膚ケラチノサイトや角膜上皮の傷害修復およびは腸上皮バリア機能の調節に関与することが明らかになっている。【目的】本研究では、腸傷害の修復・治癒における BLT2 受容体の役割について、BLT2 遺伝子欠損(BLT2KO)マウスおよび腸上皮特異的 BLT2 強制発現(villin-BLT2-Tg)マウスを用いた in vivo 個体レベル、さらに腸上皮細胞株(YAMC)を用いた in vitro 細胞レベルで検討した。

【方法】in vivo 個体レベルの検討では、マウスにインドメタシン(8 mg/kg)を皮下投与することにより小腸傷害を惹起し、経日的に傷害面積を測定した。in vitro 細胞レベルの検討では、YAMC における傷害修復(wound healing)および細胞増殖に対する BLT2 受容体作動薬である CAY10583 および 12-HHT の効果を検討した。

【結果】BLT2KO マウスにおいては、インドメタシンによる小腸傷害の発生は、野生型(WT)マウスと同程度であったが、傷害の治癒は WT マウスと比較して有意に遅延した。villin-BLT2-Tg マウスもまた傷害の発生は WT マウスと同程度であったが、傷害の治癒は WT マウスと比較して有意に促進した。YAMC における傷害修復は、CAY10583 の処置により濃度依存的かつ有意に促進されたが、この作用は無血清条件下では認められなかった。また、CAY10583 の処置は YAMC の細胞増殖を濃度依存的かつ有意に促進した。同様な作用は、12-HHT の処置でも観察された。【結論】BLT2 受容体は、腸粘膜傷害の修復・治癒に対して促進的に機能することが判明した。この作用は腸上皮の細胞増殖の促進によるものと推察される。