

研究題目 多発性硬化症における胆汁酸-胆汁酸受容体シグナル関連因子の探索

研究組織

研究代表者：相澤風花（徳島大学病院 薬剤部）

共同研究者：小迫英尊（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：八木健太（徳島大学病院 総合臨床研究センター）

菌田悠平（徳島大学病院 薬剤部）

西橋彩香（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野）

高橋志門（徳島大学病院 薬剤部）

岡林亜美（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野）

高岡麻佑（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野）

新村貴博（徳島大学病院 総合臨床研究センター）

石澤有紀（医療法人倚山会 田岡病院）

石澤啓介（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学分野）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

多発性硬化症(MS)は自己免疫不全によって中枢神経系に慢性的な炎症と脱髄が生じる神経難病である。根本的原因是な未だ明らかとなっており、既存の治療薬は忍容性が低い。そのため継続的使用が困難な症例も散見されることから、アンメットメディカルニーズが高い。先行研究において、胆汁酸が多発性硬化症のリスク軽減に寄与することを見出している。また、MS モデルマウスに胆汁酸製剤であるウルソデオキシコール酸を投与することで神経症状が抑制されることも明らかとしている。しかしながら、ウルソデオキシコール酸がどのような因子を介して中枢炎症抑制に寄与するかは不明である。

本研究では、中枢炎症制御の鍵となるミクログリアに着目し、高性能質量分析計を用いたプロテオーム解析によって胆汁酸-胆汁酸受容体による制御分子を網羅的に探索し、中枢炎症抑制の分子メカニズムを明らかにすることを目的とする。

[1-2]研究の方法・経過

マウスミクログリア細胞株である MG6 細胞を lipopolysaccharide で刺激した後、ウルソデオキシコール酸またはウルソデオキシコール酸/胆汁酸受容体 TGR5 阻害薬であるトリアムテレンで 24 時間処理した。Guanidine-TCEP buffer を用いて回収した後、メタノール/クロロホルム沈殿によってタンパク質を精製し、酵素消化を行ってペプチド溶液とした。ペプチドの LC-MS/MS 分析は、nanoElute 2・timsTOF HT 質量分析計(Bruker Corp. MA,USA)を組み合わせて行った。測定データの解析には DIA-NN と DIA-Analyst (Monash Proteomics and Metabolomics Platform & Monash Bioinformatics Platform, Monash University)を用いた。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

MG6 細胞からは 7,312 種のタンパク質が検出された。TGR5 阻害剤処理によって発現低下した 40 種のタンパク質のうち 39 種は有意な発現低下を示した。一方、TGR5 阻害剤処置によって発現増加したタンパク質は 6 種でありうち 2 種が有意な増加を示した。これらタンパク質の

GO 解析において、生物学的プロセスに係る上位 5 項目は、‘regulated exocytosis,’ ‘post-translational protein modification,’ ‘platelet degranulation,’ ‘negative regulation of blood coagulation,’ および ‘cellular protein metabolic process’であった。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

ミクログリアは多発性硬化症をはじめ多くの中枢性炎症疾患の重要分子であることが認識されている。中枢神経系にもわずかに胆汁酸が存在しているがその意義は不明であった。本研究によって、中枢免疫細胞であるミクログリアが胆汁酸刺激に応答し、神経炎症を終息させる分子を制御していることが明らかとなった。今後、胆汁酸-TGR5 シグナルが直接的に制御する下流分子を同定する必要があるが、その詳細な薬理機序が解明されることで多発性硬化症を制御する新たな医薬品開発につながるのみならず、その他ミクログリアが関与する中枢性炎症疾患にも応用できる可能性が期待される。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

国際学術誌へ投稿中（2025.3 時点）

[3-2]学会発表

1. 相澤風花, 藺田悠平, 西橋彩香, 高橋志門, 八木健太, 新村貴博, 合田光寛, 川田 敬, 石澤有紀, 石澤啓介. 胆汁酸シグナル制御による多発性硬化症抑制機序の解明. 第 63 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 岡山市, 11 月 16 日, 2024 年
2. 西橋彩香, 相澤風花, 藺田悠平, 高橋志門, 八木健太, 新村貴博, 合田光寛, 川田 敬, 石澤有紀, 石澤啓介. 多発性硬化症に対するウルソデオキシコール酸の治療効果検討と作用機序探索. 2024 年度 BRIGHT 研究会研究者のたまご育成委員会主催交流会. 徳島市, 11 月 21 日, 2024 年
3. 藺田悠平, 相澤風花, 西橋彩香, 八木健太, 新村貴博, 合田光寛, 川田 敬, 石澤 有紀, 石澤啓介. 多発性硬化症に対するウルソデオキシコール酸投与の影響. 第 146 回 日本薬理学会近畿部会, 京都市, 11 月 30 日, 2024 年
4. 相澤風花, 藺田悠平, 西橋彩香, 高橋志門, 八木健太, 新村貴博, 合田光寛, 川田 敬,

石澤有紀, 石澤啓介. 胆汁酸製剤がもたらす多発性硬化症抑制作用とメカニズムの検討. 第 45 回日本臨床薬理学会学術集會さいたま市, 12 月 14 日, 2024 年

5. 藺田悠平, 相澤風花, 西橋彩香, 八木健太, 新村貴博, 合田光寛, 川田 敬, 石澤 有紀, 石澤啓介. 胆汁酸製剤による多発性硬化症抑制効果の検討. 第 270 回 徳島医学会学術集會, 徳島市, 2 月 16 日, 2025 年

[3-3]成果資料等

特筆事項無し

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

我々は多発性硬化症モデルマウスに対し胆汁酸を投与すると脊髄におけるミクログリアの発現減少が起こる知見を得ている。本研究は、*in vitro* 系での実験であり、ミクログリア直接的な影響を評価することはできたが、体内で実際に同様の変化が生じているかは解明できていない。今後モデルマウスのミクログリアの機能に焦点を当てた詳細な検討が必要である。

本研究実施にあたり多大なるご支援を頂きました徳島大学先端酵素学研究所の皆様、同研究所 細胞情報学分野 小迫英尊教授および研究室スタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。