

【生物系（農学）】

間葉系細胞の免疫応答に着目した腸肝軸多段階免疫バリアーシステムの研究

おざき ひろし
尾崎 博

(東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)

【研究の概要等】

外界と直接向き合う消化管とこれに直結する肝臓には高度の免疫機構が備わっているが、最近これらの臓器が連携して生体防御に当たると考えられるようになり、腸肝軸 (Gut-Liver Axis) と呼ばれて注目されている。従来この領域における免疫学研究では、免疫担当細胞そのものの働きに関心が寄せられていた。しかし、炎症等の刺激により、腸肝軸に圧倒的な細胞容積でしかも連続的に配置されている間葉系細胞がどの様に変化するのか、特に免疫担当細胞とどの様に相互作用するのかは明らかにされていない。本研究では、「間葉系細胞群は免疫細胞群に物理的な場を提供するだけではなく免疫細胞の活性維持のための重要な環境をも提供し、自らも生体防御機構に積極的に関わっている」との仮説を立て、腸肝軸に展開する免疫機構の解明に取り組む。

【当該研究から期待される成果】

申請者らが着目するのは、消化管とこれに連なる肝臓、さらにこれらを結ぶ門脈に存在する間葉系細胞群（平滑筋細胞、筋線維芽細胞、血管内皮細胞、カハール介在細胞など）のフェノタイプ変換と免疫応答能の獲得である。本研究では、これら間葉系細胞は免疫担当細胞からのシグナルによって活性化し、様々な炎症メディエーターやシグナル分子を発現することで免疫細胞の活性維持のための環境を提供するという、新しい概念を提唱する。これによって、様々な難治性消化器疾患、例えば炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎とクローン病）や機能性胃腸症、ウイルス性肝炎（肝硬変から肝癌へと移行）、アルコール性肝炎、非アルコール性肝炎（NASH）などの慢性肝障害などの新規治療法の開発に繋がる知見が得られる。さらに、産業動物の慢性消化管障害の克服や、栄養管理という応用面への展開も期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hori M, Nobe H, Horiguchi K, Ozaki H (2008) MCP-1 targeting inhibits muscularis macrophage recruitment and intestinal smooth muscle dysfunction in colonic inflammation. *Am J Physiol* 294: C391-C401.
- Ohama T, Hori M, Momotani E, Elorza M, Gerthoffer WT, Ozaki H (2007) IL-1 α inhibits intestinal smooth muscle proliferation in an organ culture system: Involvement of COX-2 and iNOS induction in muscularis resident macrophages. *Am J Physiol* 292: G1315-G1322.
- Oka T, Hori M, Ozaki H (2005) Microtubule disruption suppresses allergic response through the inhibition of calcium influx in the mast cell degranulation pathway. *J Immunology* 174, 4584 - 4589

【研究期間】 平成20年度－24年度

【研究期間の配分（予定）額】

117,300,000 円（直接経費）

【ホームページアドレス】

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/kiban-s/>