

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和2（2020）年度 中間評価用〕

平成30年度採択分
令和2年3月31日現在

消化管の階層的粘膜支持連関システムによる
粘膜防御機構の解明

Multi Regulatory System for Gut Homeostasis and Inflammation

課題番号：18H05280

清野 宏 (Kiyono, Hiroshi)

東京大学・医科学研究所・特任教授



研究の概要

本研究では、腸管粘膜組織を基点として、①「膵臓」②「陰窩間葉系」③「筋層」という3つの部位・組織との連関システムについて解析を進める。炎症性腸疾患や合併症状においては、この3つの連関システムが破綻し病態形成に至ると考えられ、新たに、同連関システムが関わる急性・慢性炎症を呈する炎症性腸疾患病態モデルを構築し実態解明を目指す。

研究分野：免疫学、粘膜免疫学、消化器内科学

キーワード：炎症性腸疾患 / 臓器連関 / 粘膜免疫 / 抗菌ペプチド / 間葉系細胞

1. 研究開始当初の背景

腸管粘膜は、食餌性成分や腸内細菌叢の変動を感知することで組織恒常性・病態形成を調節している。今では、全身の生理的作用をも腸管環境が左右するという「Super organ」と呼ばれるほど、腸管粘膜の重要性が認識されている。腸管粘膜を起点とする炎症疾患のクローン病では、膵臓や外筋層などの消化や蠕動運動を司る粘膜外支持組織においても炎症や機能不全が報告され、これらの合併症状によって粘膜炎症がさらに亢進するという負の連関が起きる。さらに、クローン病患者のおよそ30%で、虹彩炎や関節炎、膵臓における高アマラーゼ血症や炎症反応など、本来の炎症反応の場である腸管粘膜とは離れた遠隔臓器での合併症が報告されている。しかしながら、粘膜外組織と粘膜組織との「臓器連関システム」の詳細は明らかになっていない。

2. 研究の目的

本研究では申請者らのこれまでの粘膜免疫学研究成果に立脚する革新的なアプローチにより、粘膜外支持組織による粘膜監視・防御機構である「階層的粘膜支持連関システム」の分子・細胞実体を紐解き、その破綻による病態形成メカニズムと高次元的粘膜防御機構の仕組みを解明する（図1）。

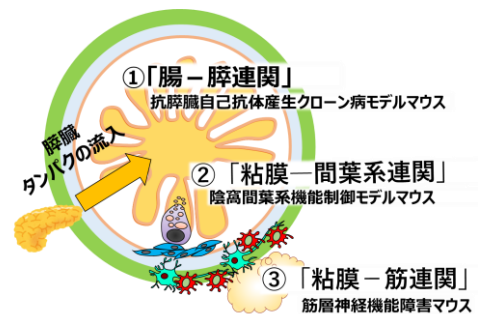


図1. 腸管階層的粘膜支持連関システムの実証と慢性腸炎合併症に対する創薬基盤の構築

3. 研究の方法

本研究では、腸管粘膜での炎症疾患およびその合併症の病態形成機構の解明の基礎的基盤の構築を目標に、①「腸-膵連関」②「粘膜-間葉系連関」③「粘膜-筋連関」の3つの項目について解析を進める。

炎症性腸疾患や合併症状において、この3つの連関システムが破綻し病態形成に至ると考えられる。よって本研究課題では同連関が関わる急性・慢性炎症を呈する炎症性腸疾患病態モデルを駆使しながら腸管をモデルとした「粘膜階層的支援連関システム」の分子・細胞実態を解明し、最終的には連関システムの統合を図る。

4. これまでの成果

「腸-膵連関」プロジェクトでは、膵臓由来外分泌タンパクが腸内細菌の組織内流入を制御していることを見出している。これは膵臓が腸炎の増悪化並びに合併症を制御している新たなメカニズムであると考えられる。興味深いことに、上記の分泌タンパクの放出には腸内細菌並びに腸管組織からの炎症シグナルが関与していることも明らかになっている。以上、新たな「腸-膵連関」システムが見出され論文改変中である。

「粘膜-間葉系連関」プロジェクトについては、腸管粘膜の部位・微小環境における上皮細胞と間葉系細胞サブセットに着目し、機能解析を進めている。今回新たに、常在菌の制御・上皮細胞再生という異なる役割を担うパネート細胞サブセットの存在を見出しており、本成果について論文投稿に至る。

③「粘膜-筋連関」プロジェクトでは、免疫細胞、平滑筋、間葉系、神経系細胞といった平滑筋層の多様な細胞集団のクロストークについて解析を進めており、新たに、腸管の動的支配を担う平滑筋層における炎症反応の一端を見出している。腸炎発症時においては、神経保護や炎症抑制を担う細胞群の性質が変化しており、炎症を増幅していることを新たに見出している。現在は平滑筋層という微小環境における質的変遷を担うシグナルについて解析を目的として単細胞解析を進めている。

5. 今後の計画

本研究から得られている成果については論文の再投稿・投稿準備中である。今後はこれまでの成果をさらに発展させ、それぞれの研究プロジェクトから作出・創出する「連関介入モデル」を駆使することで、それぞれのシステムの統合を図る。最終的にはヒト疾患への応用についても検証をしていく。

6. これまでの発表論文等

1. Kurashima, Y., Tokuhara, D., Kamioka, M., Inagaki, Y. and Kiyono, H. 2019. Intrinsic control of surface immune and epithelial homeostasis by tissue-resident gut stromal cells. *Front Immunol.* 19:1281. doi: 10.3389/fimmu.2019.01281.
2. Tokuhara, D., Kurashima, Y., Kamioka, M., Nakayama, T., Ernst, P. and Kiyono, H. 2018. A comprehensive understanding of the gut mucosal immune system in allergic inflammation. *Allergol Int.* 68:17-25. doi: 10.1016/j.alit.2018.09.004.
3. Joo, S., Suwanto, A., Sato, A.,

Nakahashi-Ouchida, R., Mori, H., Uchida, Y., Sato, S., Kurashima, Y., Yuki, Y., Fujihashi, K., Kawaguchi, Y., Kiyono, H. 2019. A role for the CCR5-CCL5 interaction in the preferential migration of HSV-2-specific effector cells to the vaginal mucosa upon nasal immunization. *Mucosal Immunol.* 12(6):1391-1403. doi: 10.1038/s41385-019-0203-z.

4. Takahashi, I., Hosomi, K., Nagatake, T., Tobou, H., Yamamoto, D., Hayashi, I., Kurashima, Y., Sato, S., Shibata, N., Goto, Y., Maruyama, F., Nakagawa, I., Kuwae, A., Abe, A., Kunisawa, J., Kiyono, H. 2019. Persistent colonization of non-lymphoid tissue-resident macrophages by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Int Immunol.* pii: dxz071. doi: 10.1093/intimm/dxz071.
5. Nishida, K., Hasegawa, A., Yamasaki, S., Uchida, R., Ohashi, W., Kurashima, Y., Kunisawa, J., Kimura, S., Iwanaga, T., Watarai, H., Hase, K., Ogura, H., Nakayama, M., Kashiwakura, J., Okayama, Y., Kubo, M., Ohara, O., Kiyono, H., Koseki, H., Murakami, M., Hirano, T. 2019. Mast cells play role in wound healing through the ZnT2/GPR39/IL-6 axis. *Sci Rep.* 25;9(1):10842. doi: 10.1038/s41598-019-47132-5.
6. Fujimoto, K., Kawaguchi, Y., Shimohigoshi, M., Gotoh, Y., Nakano, Y., Usui, Y., Hayashi, T., Kimura, Y., Uematsu, M., Yamamoto, T., Akeda, Y., Rhee, J.H., Yuki, Y., Ishii, K.J., Crowe, S.E., Ernst, P.B., Kiyono, H., Uematsu, S. 2019. Antigen-specific mucosal immunity regulates development of intestinal bacteria-mediated diseases. *Gastroenterology.* pii: S0016-5085(19)41241-9. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.021.

他 (16 件)

7. ホームページ等

東京大学医科学研究所粘膜免疫学部門
https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/EnMen/index_j.html
千葉大学大学院医学研究院イノベーション
医学研究領域
<http://www.m.chiba-u.jp/class/innovativemed/index.html>