

## 炎症性腸疾患における粘膜再生機構の解明



研究者所属・職名 : 大学院医歯学総合研究科・教授

ふりがな おかもと りゅういち

氏名 : 岡本 隆一

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「炎症性腸疾患における可塑性上皮細胞脱分化機構の解析と粘膜再生治療への応用」\(2016-2018\)](#)
- [基盤研究\(B\)「再生腸上皮幹細胞ニッチの誘導・再構築による炎症腸管粘膜再生治療の確立」\(2013-2015\)](#)

分野 : 消化器病学、幹細胞学

キーワード : 炎症性腸疾患、腸上皮、幹細胞、分泌型細胞、Notch、Atoh1

### 課題

- **なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)**  
 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎・クローン病)は消化管に原因不明の炎症と腸上皮の傷害(潰瘍)が生じる「難病」であり、本邦では両疾患を合わせて22万人の患者が存在する。この疾患の治療を行う上で「腸上皮」が適切な再生を全うすることが極めて重要であることが分かっている。しかし炎症応答を司る代表的なサイトカインなどがどのような関わりをもって病的な環境における腸上皮の再生を制御しているのか、未だ不明な点が多く残されていた。
- **研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)**  
 腸上皮には「陰窩」内にLGR5陽性の幹細胞が存在し、これが増殖分化する際にNotchシグナル等の制御を受けAtoh1陽性の分泌型細胞とHes1陽性の吸収型上皮に運命づけられる仕組みがあることが示されている(図1)。そこでこのような正常組織における増殖・分化を司る仕組みが病的環境においていかなる役割を持っているのか、患者由来の腸組織から樹立した腸上皮オルガノイドや遺伝子改変マウスを作成し、解析を行った。

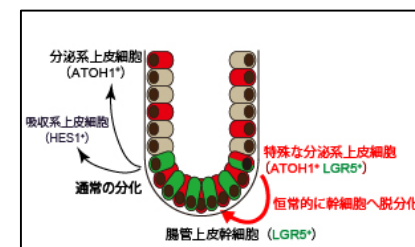


図1 腸陰窩における分化制御

## 炎症性腸疾患における粘膜再生機構の解明

### 研究成果

● どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

1) 炎症性腸疾患の腸上皮における炎症・再生応答協調機構の解明

Notchシグナル活性化が制御できる解析系を作成したところ、TNF- $\alpha$ 下流のNF- $\kappa$ Bシグナル(炎症シグナル)とNotchシグナル(再生シグナル)とが協調し相互に増強する機構が存在することを発見した(図2)。またヒト腸上皮において両シグナルの協調によりUBD遺伝子が発現誘導されることを同定し、さらに患者由来の「腸上皮オルガノイド」において、抗TNF- $\alpha$ 抗体やNotch阻害薬によりUBD蛋白が速やかに発現低下することを示した。実際、潰瘍性大腸炎患者では、抗TNF- $\alpha$ 抗体治療が有効であった際に腸上皮におけるUBDの発現が早期より減少しており、UBDの発現が抗TNF- $\alpha$ 抗体治療の効果を予測する指標となり得る可能性が考えられた(Kawamoto A et al. J Crohn's Colitis, 2018)。

2) 分泌系腸上皮の可塑性による組織再生機構の解明

大腸分泌系上皮細胞から派生する細胞を系譜追跡できるマウス(ATOH1tdTomatoマウス)を作成して解析した。この結果、恒常状態でごく少数の大腸分泌系上皮細胞が幹細胞として生体内で機能していることを見出した。次にDSS誘導性大腸炎で系譜追跡を行ったところ、恒常状態と比べ著しく多くの大腸分泌系上皮細胞が幹細胞として機能し、炎症によってできた大腸潰瘍の組織再生に役立っていることが明らかとなった。これにより大腸分泌系上皮細胞が高い「可塑性」と幹細胞性を獲得する機構を明らかとした (Ishibashi F, et al. Stem Cell Reports, 2017)。

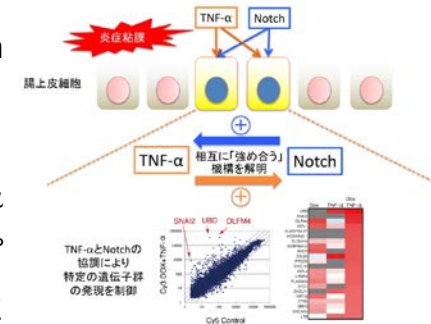


図2 腸上皮におけるNotchとTNF- $\alpha$ の協調

### 今後の展望

● 今後の展望・期待される効果

2)における成果はこれまで大腸の分泌系上皮細胞が備えている「可塑性」に着目し、これが生体内のさまざまな病的局面で果たす役割や、これを司る細胞内の仕組みについて明らかにした。本研究成果は大腸組織の再生や大腸炎を母地とする腫瘍における大腸分泌系上皮細胞の新たな役割を明らかにしたものであり、同細胞の「可塑性」を制御することにより、炎症性腸疾患等における粘膜再生治療の開発や炎症性発がん機構の解明に繋がることが期待される(図3)。

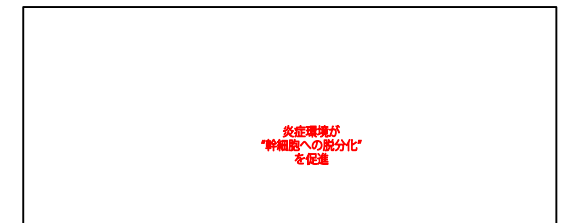


図3 大腸分泌系細胞による組織再生