

解禁日時:平成28年11月10日(木)午後6時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学



報道関係各位

平成28年11月8日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「潰瘍性大腸炎の体外モデル作成に成功」 — 病態リセットを標的とした創薬に期待 —

【ポイント】

- マウス大腸上皮細胞初代培養への炎症刺激により、体外腸炎モデルを作成しました。
- 一年以上の炎症刺激の結果、大腸上皮細胞の慢性変化・発がん過程の一部を再現しました。
- 潰瘍性大腸炎の病態リセットを標的とした新規治療法開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野の渡邊守教授と同医学部附属病院消化器内科の土屋輝一郎准教授・日比谷秀爾医師の研究グループは、金沢大学がん進展制御研究所との共同研究で、潰瘍性大腸炎の体外モデル作成に成功しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金(基盤研究S 15H04808, 基盤研究B 26221307)ならびに日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究事業・革新的がん医療実用化研究事業の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Journal of Crohn's and Colitis* に、2016年11月10日午前9時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

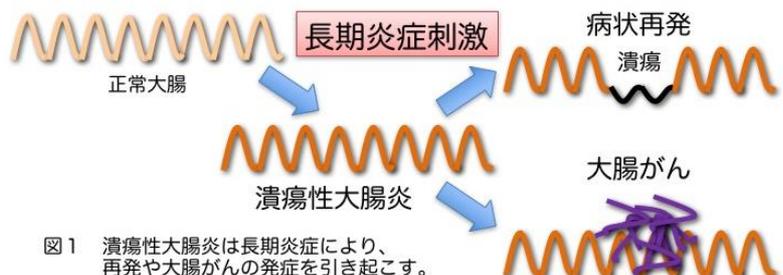
【研究の背景】

炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎は本邦で患者が増加している難治性疾患(指定難病)です。

数十年にわたる罹患期間により病状悪化や大腸がんを発症するため、病状を一時的に改善させる治療薬だけでなく、病態を完全にリセットする治療法の開発が望まれています(図1)。研究グループはこれまでに、腸上皮細胞の形質転換が大腸の機能低下や発がんの原因になることを明らかにしてきました^{1,2}。しかし、長期間炎症に暴露される大腸上皮細胞への影響はこれまで不明であり、慢性腸炎を模倣したモデルはありませんでした。

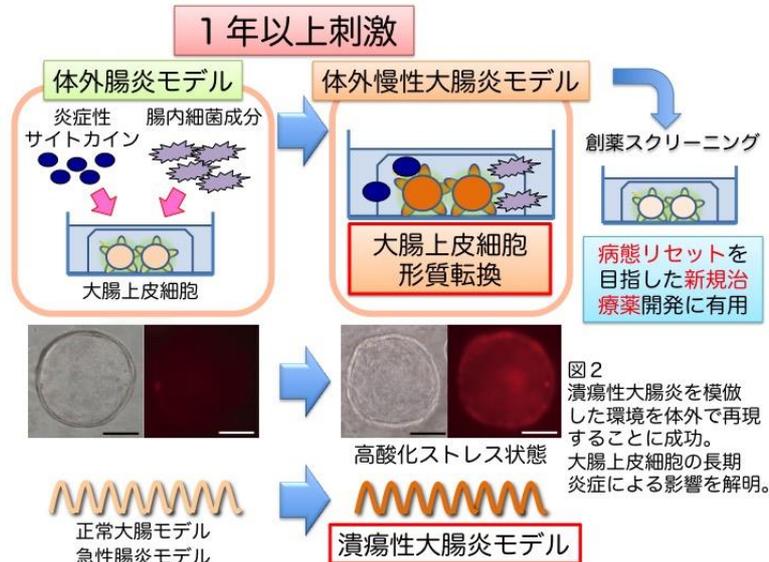
炎症性腸疾患

- 若年者に多い
- 難治例が多い
- 患者数が増加



【研究成果の概要】

研究グループで独自に開発したマウス大腸上皮細胞初代培養³を進展させ、1年以上にわたる炎症刺激を大腸上皮細胞に行うことに成功しました。長期炎症により大腸上皮細胞で誘導される遺伝子を初めて明らかにし、それは潰瘍性大腸炎患者で増加する遺伝子と一致していました。また、長期炎症後に炎症刺激を除去しても大腸上皮細胞の炎症応答がリセットせず、強い酸化ストレス状態であることを発見しました。以上より、この長期炎症モデルは潰瘍性大腸炎患者の臨床経過を再現したモデルであり、病状再発・発がんの原因となる大腸上皮細胞の形質転換過程を初めて明らかとしました(図2)。



【研究成果の意義】

今回初めて体外での潰瘍性大腸炎モデルの作成に成功し、潰瘍性大腸炎における大腸上皮細胞の病態、発がん過程の一部を明らかとしました。このモデルを用いて潰瘍性大腸炎の病態をリセットする創薬のスクリーニングに有用であり、革新的な治療法の開発が期待されます。さらに現在、ヒト大腸上皮細胞でも潰瘍性大腸炎モデルの作成に取り組んでおり、将来的には各患者の体外モデル構築による治療効果予測や再発予測・発がんリスク予測を可能にすることが期待できるものと考えられます。

[1] Okamoto R, Tsuchiya K, Nemoto Y, et al. Requirement of Notch activation during regeneration of the intestinal epithelia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 296: G23-35.

[2] Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, et al. Suppression of hath1 gene expression directly regulated by hes1 via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2251-60.

[3] Yui S, Nakamura T, Sato T, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5⁺ stem cell. *Nat Med.* 2012; 18: 618-23.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学医学部附属病院
消化器内科 土屋 輝一郎(ツチャキイチロウ)
TEL:03-5803- 5974 FAX:03-5803- 0268
E-mail:kii.gast@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

【事業に関するお問い合わせ先】

日本医療研究開発機構 戦略推進部 難病研究課
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1
Tel:03-6870-2223 Fax:03-6870-2243
E-mail:nambyo-info@amed.go.jp

日本医療研究開発機構 戦略推進部 がん研究課
〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1
Tel:03-6870-2221 Fax:03-6870-2244
E-mail:cancer@amed.go.jp