

解禁日時:平成29年10月20日(金)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29年10月16日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「炎症性腸疾患発症感受性が高い新たなモデルマウスを樹立」 —マクロファージの分化・活性化異常に着目した新規治療法への期待—

【ポイント】

- 炎症性腸疾患の動物モデルである DSS 誘導性腸炎において、腸管粘膜固有層に浸潤したマクロファージで MKL1 遺伝子の発現が亢進していた。
- マクロファージ特異的に MKL1 遺伝子を高発現する MKL1 トランスジェニックマウス(MKL1-Tg)を作製したところ、直腸脱や陰窩炎などを自然発症し、DSS 誘導性腸炎の発症感受性が高かった。
- MKL1 の高発現性は、マクロファージの分化・活性化に異常をもたらし、炎症抑制機能を低下させた。
- マクロファージ MKL1 を標的とした炎症性腸疾患の新たな治療戦略の開発が期待される。

東京医科歯科大学の難治疾患研究所分子病態分野(木村彰方教授(特命副学長)、安健博助教ら)および大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野(渡辺守教授(副学長・理事)、永石宇司寄附講座准教授ら)の研究グループは、マクロファージにおける MKL1 遺伝子の発現増強が炎症性腸疾患発症に寄与することを、モデルマウスを新たに樹立して解析することによりつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、日中医学協会助成金、東京医科歯科大学学長裁量優秀若手研究者奨励賞等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 Scientific Reports(サイエンティフィック リポーツ)に、2017年10月20日午前10時(ロンドン時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

クローン病及び潰瘍性大腸炎を代表とする炎症性腸疾患は、腸管組織における慢性的な炎症を特徴とする難治性疾患であり、マクロファージの機能異常に起因する恒常性の破綻が発症に寄与すると考えられているが、その分子機序には不明な点が残されている。炎症性腸疾患の動物モデルとして DSS 誘導性腸炎が用いられているが、最近 MKL1 遺伝子を欠損したマウスでは DSS 誘導性腸炎が軽症化することが報告された。そこで、DSS 誘導性腸炎モデルの病態形成機構における MKL1 遺伝子の関与とマクロファージの機能異常機序を解明することとした。

【研究成果の概要】

DSS 誘導性腸炎において、大腸粘膜固有層に浸潤した組織マクロファージを調べたところ、MKL1 遺伝子の発現量が有意に亢進していることを見出した。そこで、マクロファージ特異的に MKL1 遺伝子を高発現する MKL1 トランスジェニックマウス (MKL1-Tg) を作製したところ、大腸短縮、直腸脱、陰窩炎などの腸炎様病態を自然発症した。また、MKL1-Tg において大腸組織マクロファージの炎症抑制機能が低下すること、骨髄由来マクロファージの分化・活性化異常が生じて炎症誘導型 (M1) が優位になること、DSS 誘導性腸炎が重症化することを示した。さらに、MKL1 による炎症制御機構として、PPAR γ などの転写因子の関与が示唆された。

【研究成果の意義】

MKL1 遺伝子は様々な炎症性疾患において重要な役割を果たすことが示唆されていたが、MKL1 がどのように炎症性疾患に関与するかは不明であった。今回樹立した MKL1-Tg を用いた解析から、MKL1 遺伝子の発現が亢進することでマクロファージの分化・活性化に異常が生じ、その結果として炎症性腸疾患の発症に至ることが示された。今後、MKL1 遺伝子に着目してヒトの炎症性腸疾患を検討することで、さらなる発症機構の解明が期待されるとともに、MKL1-Tg をモデル動物とした治療実験等を行うことで、新たな治療法開発に繋がると考えられる。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: *MKL1* expressed in macrophages contributes to the development of murine colitis

【用語解説】

DSS: デキストラン硫酸ナトリウム。飲用させることで、マウス等の実験動物に腸炎を生じさせる試薬。

MKL1: 遺伝子発現 (転写) を制御する因子。アクチン (単量体) に結合することが知られており、細胞質と核を往来して転写補因子としてはたらく。平滑筋や血球系の細胞に多く発現している。MRTF-A、BSAC、MAL は別名。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学難治疾患研究所
分子病態分野 氏名 木村 彰方 (キムラ アキノリ)
TEL: 03-5803-4905 FAX: 03-5803-4907
E-mail: akitis@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係
〒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