



# プレス通知資料（研究成果）

報道関係各位

2021年5月19日

国立大学法人 東京医科歯科大学

順天堂大学

## 「ヒト体外潰瘍性大腸炎モデル作成により、腸上皮再生因子の同定に成功」 — 炎症性腸疾患に対する腸上皮移植・再生医療に期待 —

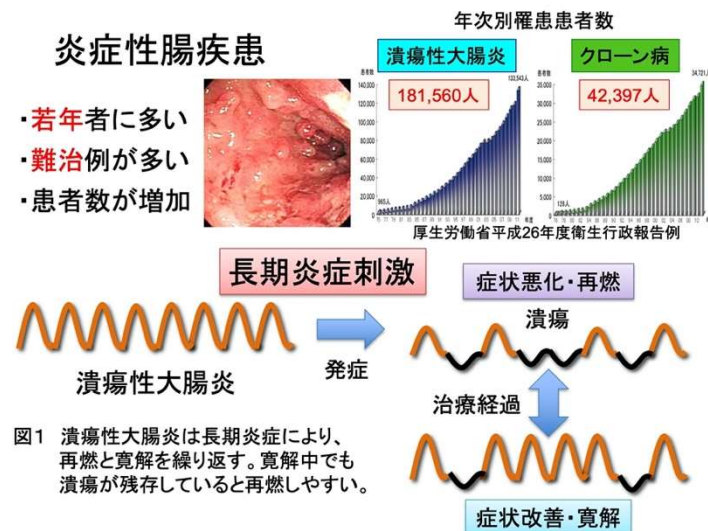
### 【ポイント】

- ヒト大腸上皮オルガノイドから体外潰瘍性大腸炎モデルの作成に成功しました。
- 炎症性腸疾患による大腸上皮再生不良の原因が Schlafen11 によることをつきとめました。
- 粘膜治癒を目的とした腸上皮移植・再生医療開発への応用が期待できます。

東京医科歯科大学医学部附属病院消化器内科の土屋輝一郎准教授（現 筑波大学医学医療系消化器内科教授）と光学医療診療部の渡辺 翔医員の研究グループは、順天堂大学中村哲也教授らの研究グループとの共同研究で、炎症性腸疾患における腸上皮再生不良の原因が Schlafen11<sup>\*1</sup> によることをつきとめました。Schlafen11 を欠損させると腸上皮幹細胞の増加、細胞増殖により、マウス大腸潰瘍への移植効率を大幅に向上させました。以上より、Schlafen11 を標的とした腸上皮移植再生医療への応用が期待できます。この研究はAMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム事業ならびに文部科学省科学研究費補助金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、2021年5月18日午前10時30分（英国夏時間）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（IBD）、特に潰瘍性大腸炎は本邦で患者が急増している難治性疾患（指定難病）です。長い罹病期間により再燃と寛解<sup>\*2</sup>を繰り返しますが、寛解を維持するためには炎症を鎮めるだけでなく、粘膜の潰瘍を治癒させることが必要とされています（図1）。しかし、粘膜の腸上皮細胞の再生に直接効果のある治療薬は未だ開発されていません。これまで当教室では長期の炎症が大腸上皮細胞の形質を変化させ、大腸の機能低下や発がんのリスクになることを明らかとしましたが、その原因となる因子は不明でした。また、当教室では腸上皮オルガノイド<sup>\*3</sup>を培養して増やし、



IBD の潰瘍に移植して治療する方法を開発しています。

### 【研究成果の概要】

炎症性腸疾患と同じ腸内環境を再現するために、ヒト大腸上皮オルガノイドを一年以上にわたり炎症刺激を行いました。炎症刺激により上皮細胞の増殖が低下しますが、炎症刺激を除去しても増殖低下は回復せず再生不良が維持されることがわかりました。また、このオルガノイドは潰瘍性大腸炎患者由来オルガノイドと類似したことから、人工的にIBD様の腸上皮細胞を作成することに成功しました(図2)。さらにIBD様オルガノイドと患者由来オルガノイドに共通して強く発現しているSchlafen11を発見しました。長期炎症刺激によりSchlafen11を発現した大腸上皮オルガノイドはマウス大腸への移植生着率が低下しますが、Schlafen11を欠損させると細胞増殖が回復し、マウス大腸潰瘍への移植生着率を大幅に改善させました(図3)。

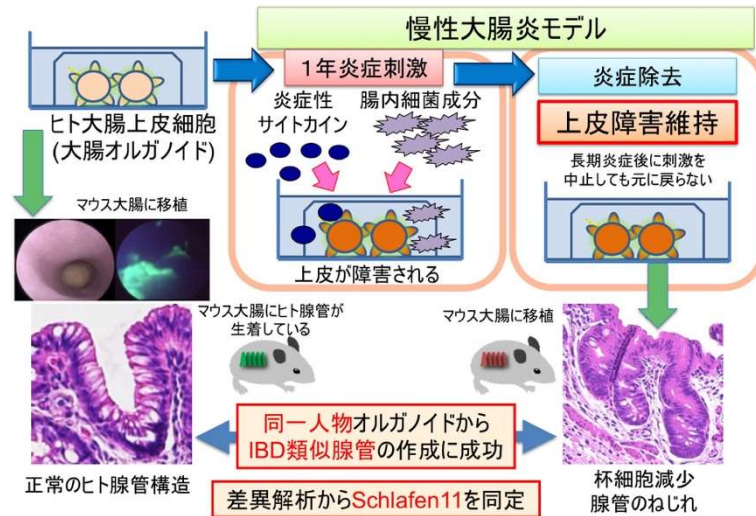


図2 健康人由来オルガノイドの長期炎症刺激により上皮細胞障害は回復しない。マウス大腸への移植にてIBDと類似した腺管に変化する。

### 【研究成果の意義】

今回初めて体外でのヒト潰瘍性大腸炎モデルの作成に成功し、IBDにおける腸上皮細胞の機能異常を再現しました。同一人物由来の細胞から疾患モデルを作成することは、個人差などを考慮せずに疾患の原因となる候補因子を効率よく抽出することができます。実際にこのモデルから上皮再生に関わる因子を明らかとしており、現在開発中の腸上皮オルガノイド移植医療<sup>※4</sup>の移植効率をよくすることが期待されます。さらに潰瘍治癒を目的とした上皮再生医療の開発により、本疾患において長い間寛解状態を保つことが期待できると考えています。

### 【用語解説】

- ※1 Schlafen11 細胞が分裂する際に必要なゲノムの複製を阻害し、細胞死を誘導する分子として知られている。
- ※2 寛解 病気の症状が一時的あるいは継続的にほとんど消失し、臨床的にコントロールされた状態を指します。
- ※3 オルガノイド 臓器特異的幹細胞及びその幹細胞から分化した細胞群を含む細胞塊で、器官に類似した組織構造体のこと。足場となるゲルに埋め込んで3次元培養により作成します。
- ※4 オルガノイド移植治療 AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラムにて「培養腸上皮幹細胞を用いた炎症性腸疾患に対する粘膜再生治療の開発拠点」として開発中の治療法。IBD患者由来の腸上皮オルガノイドを増やした後、難治性の潰瘍部分に内視鏡を用いてオルガノイドを移植する。移植した上皮細胞の再生による

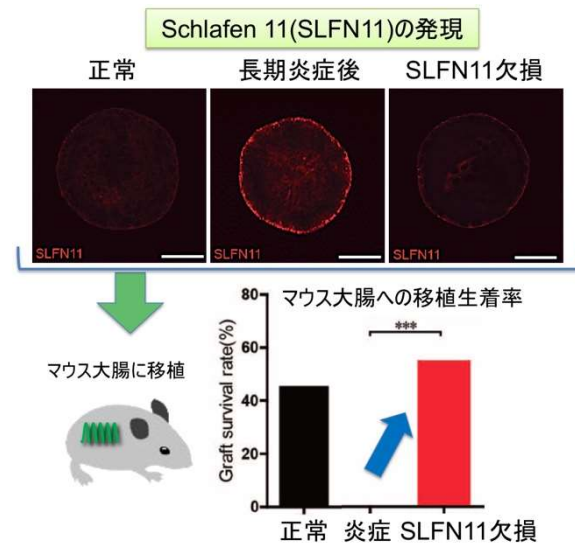


図3 炎症刺激後オルガノイドではマウス大腸への移植効率は著しく低下する。SLFN11発現を欠損させることにより移植効率が向上する。

り潰瘍の治癒が期待されている。

### 【論文情報】

掲載誌: Journal of Crohn's and Colitis

論文タイトル: Schlafen 11 is a novel target for mucosal regeneration in Ulcerative Colitis

### 【研究者プロフィール】

土屋 輝一郎 (ツチヤ キイチロウ) Tsuchiya Kiichiro

東京医科歯科大学 医学部附属病院

消化器内科 准教授 (研究当時)

(現 筑波大学医学医療系消化器内科 教授)

#### ・研究領域

小腸疾患病態解明

炎症性腸疾患上皮病態解明



### 【問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

国立大学法人筑波大学 医学医療系 消化器内科

氏名土屋 輝一郎(ツチヤキイチロウ)

Tel/Fax: 029-853-3218

E-mail: kii.gast@md.tsukuba.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

順天堂大学 総務局 総務部 文書・広報課

〒113-8421 文京区本郷 2-1-1

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp