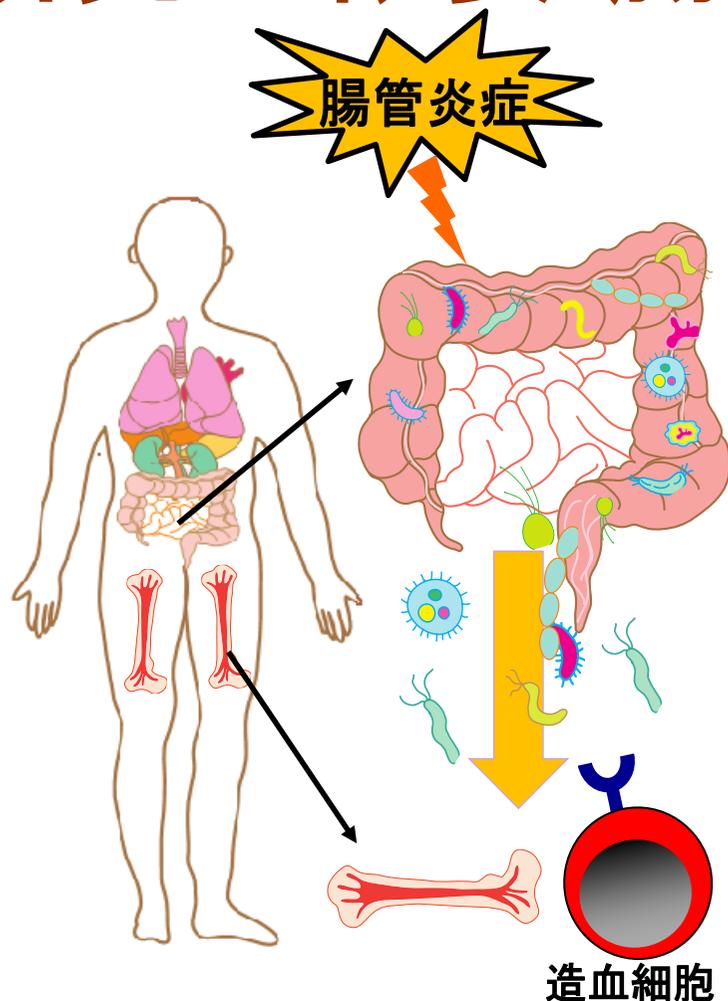


# 炎症性腸疾患における造血制御 を介した腸管組織修復

熊本大学 国際先端医学研究機構  
特別招聘教授 滝澤 仁

令和2年9月24日

# 研究の概要-腸内細菌による造血制御-



腸炎による腸管上皮破綻

腸内細菌の体内浸潤

- ・ 骨髄造血の活性化
- ・ 腸管組織での造血能の増強と腸管組織治癒

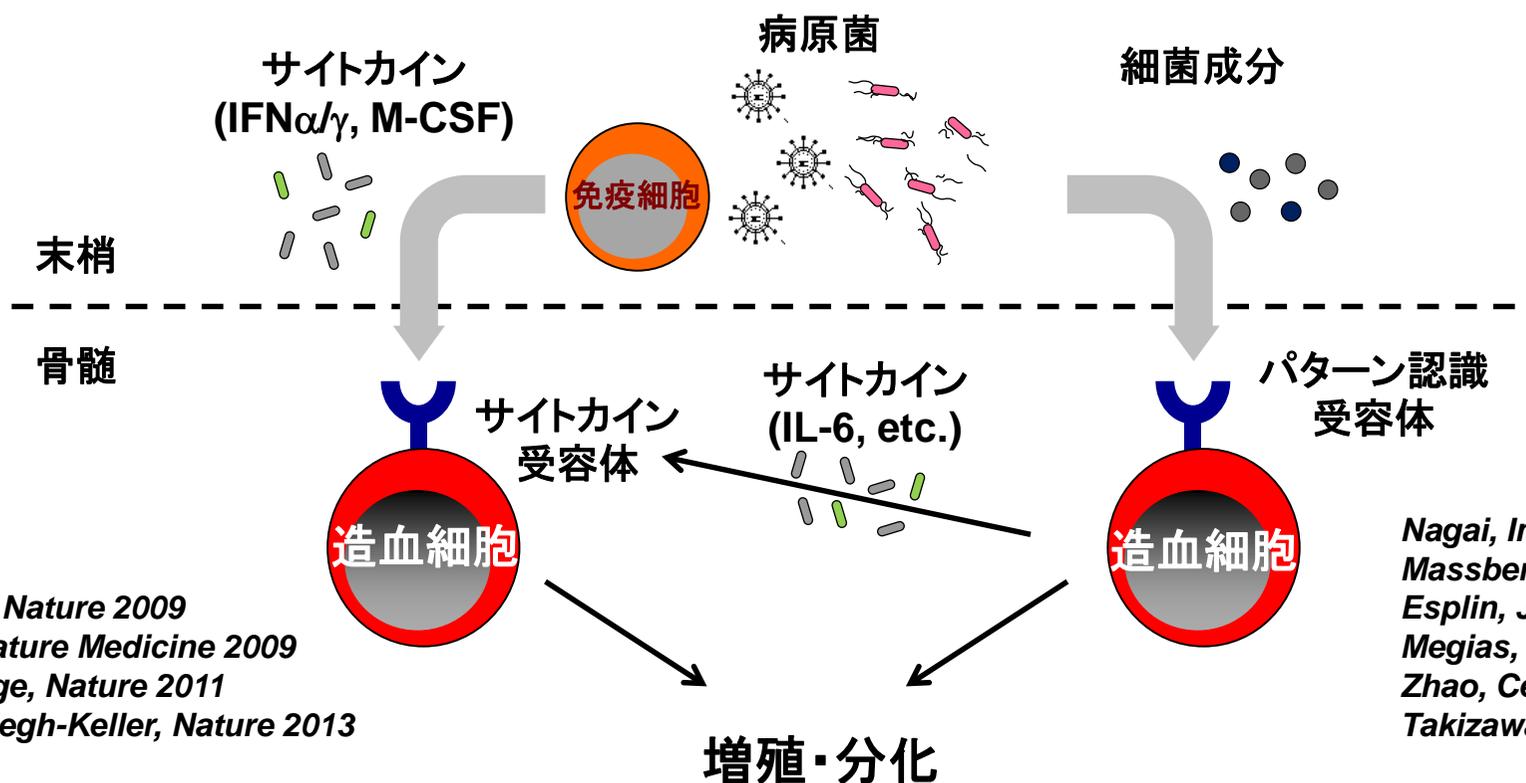
腸管炎症では、炎症細胞だけでなく、組織治癒細胞が存在し、組織治癒細胞の抽出および治療応用を目指す。あるいは造血細胞から組織治癒細胞への分化誘導を行う。

# 研究の背景

## 外来ウイルス・細菌感染に対する造血応答性

炎症性サイトカインを介した  
造血細胞の活性化

自然免疫認識分子を介した  
造血細胞の活性化



Essers, Nature 2009  
Sato, Nature Medicine 2009  
Baldrige, Nature 2011  
Mossadegh-Keller, Nature 2013

Nagai, Immunity 2006  
Massberg, Cell 2007  
Esplin, J Immunology 2011  
Megias, Stem Cells 2012  
Zhao, Cell Stem Cell 2014  
Takizawa, Cell Stem Cell 2017

造血細胞は、細菌のシグナルを直接感受して活性化する経路と、  
サイトカインシグナルを介して活性化する経路が存在する。

# これまでに明らかにになっている点、問題点

- ・腸内細菌が多くの疾患に関与していることが報告されている。

*Honda, Nature 2016*

- ・造血分野においても、生理条件下における腸内細菌を介した造血制御は既に報告されている。

*Josefsfottir, Blood 2017*

*Iwamura, Blood 2017*

*Lee, Blood 2019*

- ・造血器腫瘍（血液ガン）の発症においても腸内細菌の関与が報告されている。

*Meisel, Nature 2018*

しかしながら...

近年増加している炎症性腸疾患（IBD）のような炎症性疾患において腸内細菌が造血へ与える影響については全く明らかになっていない。

本研究では、IBDマウスモデルあるいはIBD患者サンプルを用いて腸内細菌による造血制御について明らかにする。

# 新技術の特徴・従来技術との比較

従来技術では...

炎症性腸疾患 (IBD) の治療法としては抗炎症薬、分子標的薬などが用いられているが、いずれも効果は限定的であり、場合によっては外科手術による腸管切除術を避けられないケースもあり、その場合、術後のQOLの低下が懸念される。

近年、炎症性腸疾患は腸内細菌との関連が注目されており、プロバイオティクスを利用した治療方法が提案されている。

しかしながら...

特表2016-517425号公報

プロバイオティクス製剤を摂取しても、目的の腸内細菌叢を形成できない場合が多く、十分な治療効果を有しない場合が多い。

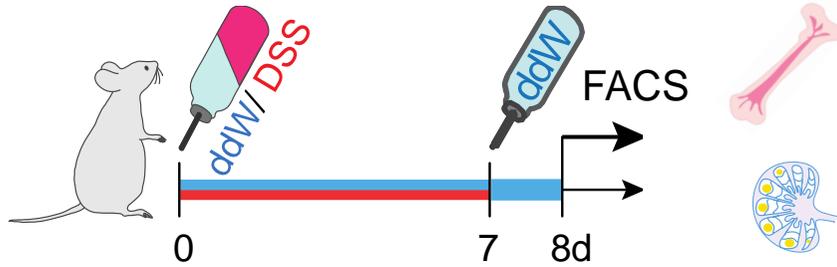


そこで、新技術では...

体内で生成される組織治癒細胞に着目し、抽出、移植することで治療応用を目指す。

# 実験結果①

## 腸炎は自然免疫シグナル依存的に造血細胞(HSC/MPP)を増加させる

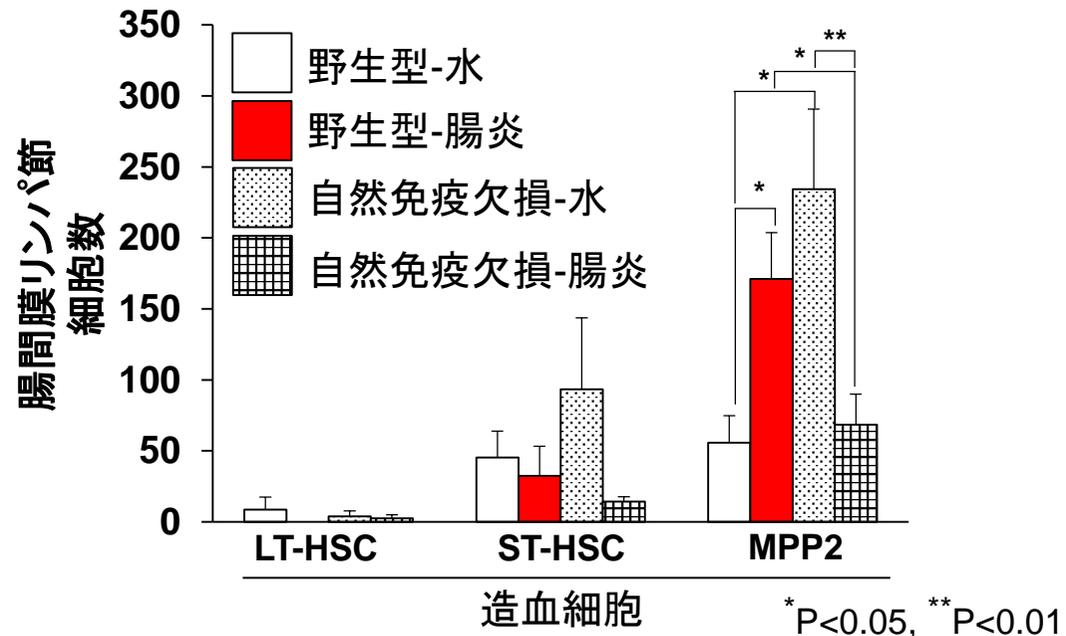
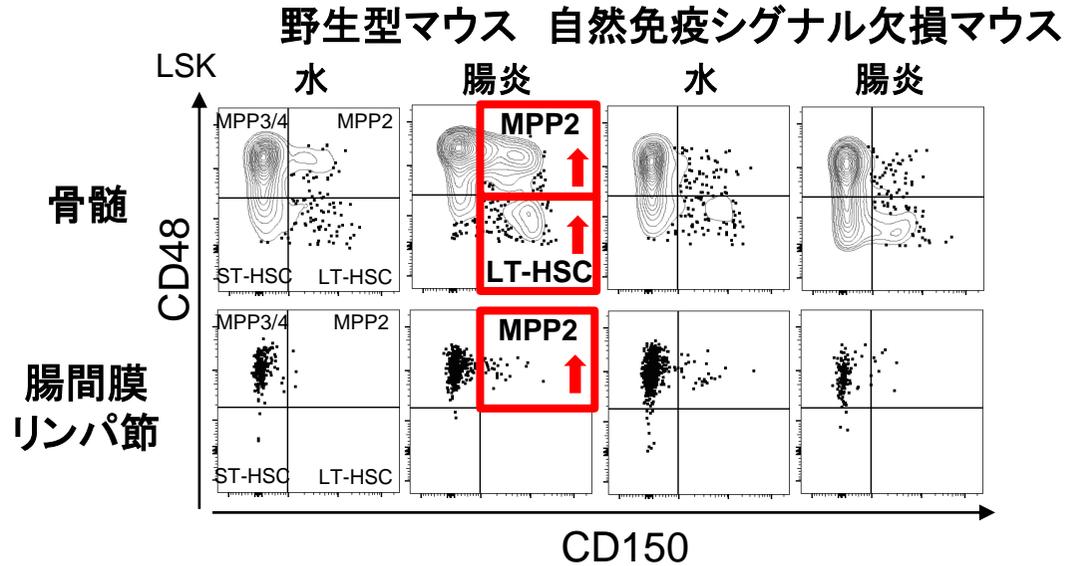


### <方法>

野生型マウス/自然免疫シグナル欠損マウスに水あるいはDSS(腸炎誘引物質)を7日間経口投与し、8日目にフローサイトメリーにて解析した。

### <結果>

野生型マウスにおいて腸炎は骨髄において造血細胞(HSC/MPP)を増加させ、炎症局所である腸管膜リンパ節においても造血細胞(MPP)を増加させた。自然免疫シグナル欠損マウスではこれらの造血応答が見られなかったことから自然免疫シグナル依存的な反応であることが分かった。



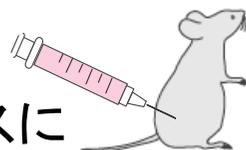
# 実験結果②

## バクテロイデスは腸管組織において造血細胞(MPP)およびGr-1陽性細胞を増加させる

バクテロイデス膜分画液



腸間膜リンパ節  
FACS解析



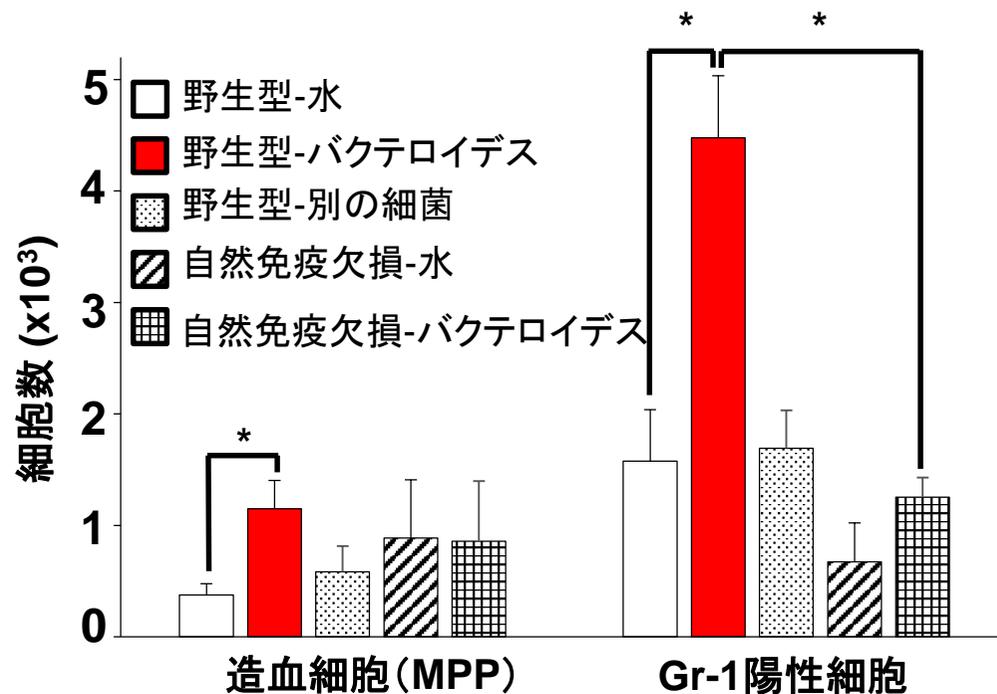
野生型/自然免疫欠損マウス 12h

### <方法>

野生型マウス/自然免疫シグナル欠損マウスに水あるいはバクテロイデスを投与し、フローサイトメトリーを用いて腸管膜リンパ節を解析した。

### <結果>

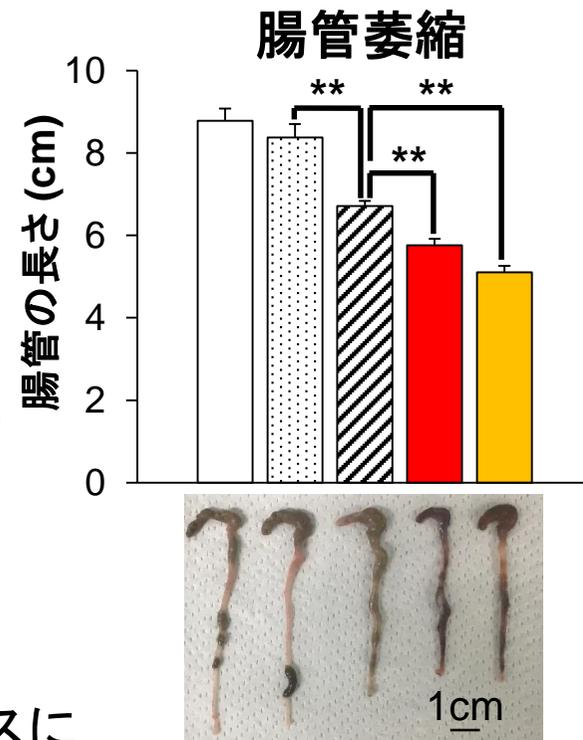
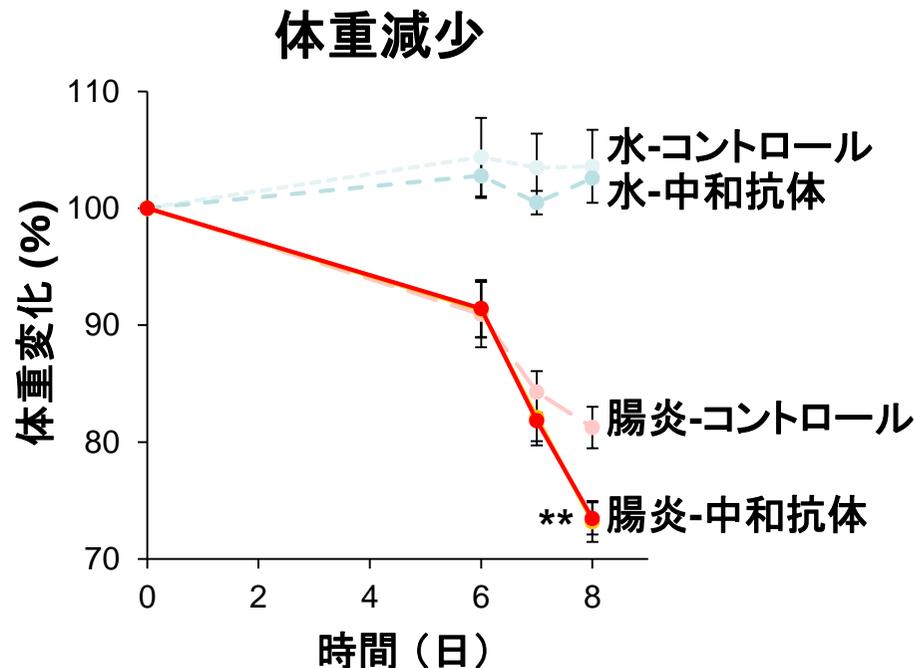
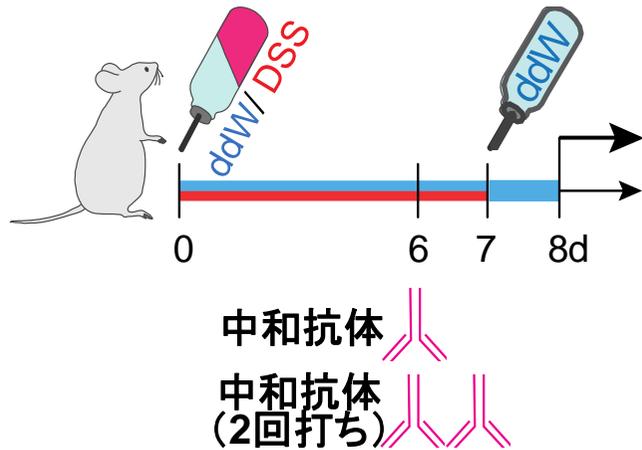
バクテロイデスは野生型マウスの腸管膜リンパ節において造血細胞(MPP)および、Gr-1陽性細胞を増加させた。自然免疫シグナル欠損マウスではこれらの造血応答が見られなかったことから自然免疫シグナル依存的にバクテロイデスが造血細胞(MPP)およびGr-1陽性細胞を増加させていることが分かった。



\*P<0.05

# 実験結果③

## Gr-1陽性細胞は腸管炎症において組織治癒に寄与する



### <方法>

水あるいはDSS(腸炎誘引物質)を経口投与し腸管炎症を誘導したマウスにGr-1中和抗体を1回あるいは2回腹腔投与し、Gr-1陽性細胞を除去し、Gr-1陽性細胞の腸管炎症における機能について解析した。

経時的な体重減少(腸炎が増悪するにしたがい体重は減少する)の測定および8日目に腸管組織を採取し大腸の長さを測定した(腸炎により腸管組織は萎縮するため腸炎が増悪するにしたがい腸管組織の長さは縮小する)。

### <結果>

Gr-1陽性細胞を除去すると体重減少が顕著になり、腸管萎縮も増悪した。この結果からGr-1陽性細胞は腸管炎症において組織修復に働くことが示唆された。

コントロール 中和抗体 コントロール 中和抗体 中和抗体 (2回打ち)  
水 腸炎

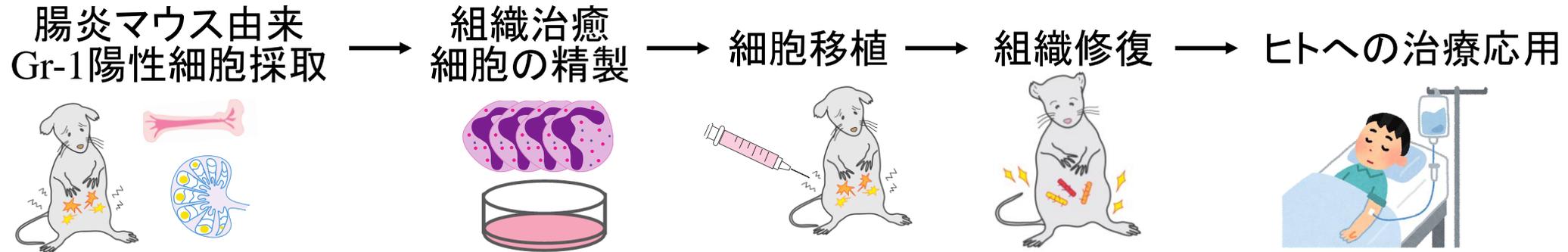
\*\*P<0.01

# 想定される用途

- 組織治癒細胞による炎症性腸疾患 (IBD) の治療応用を想定している。その他にも、炎症性疾患であれば応用可能であると考えている。

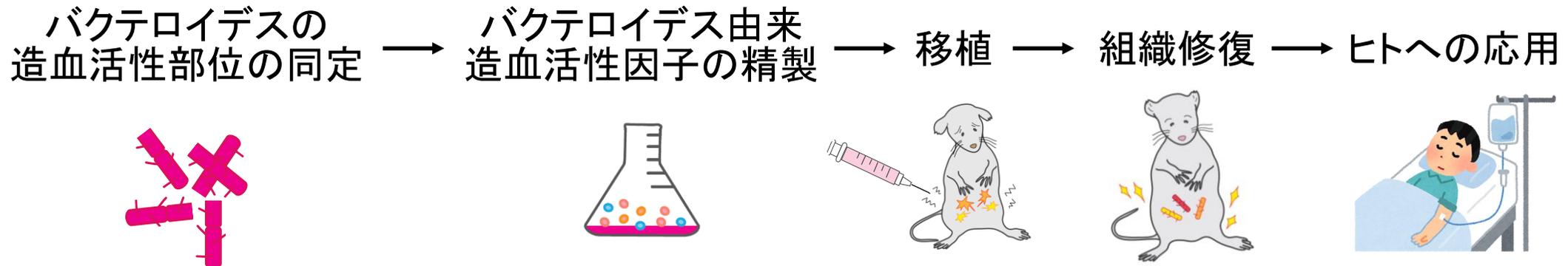
- Gr-1陽性細胞に含まれる組織治癒細胞の治療応用**

高純度の組織治癒細胞の抽出・精製を行い、腸炎の治療に応用する。製薬化に向け企業との共同研究を目指す。



- バクテロイデス由来成分による造血活性作用**

組織治癒細胞を必要とする炎症性疾患において組織修復能を高める再生治療へと応用させる。



# 実用化に向けた課題

- 現在、Gr-1陽性細胞が組織修復に重要であることは分かっている。実際腸炎マウスから採取したGr-1陽性細胞を腸炎マウスに移植したところ腸管からの出血を有意に抑制した。
- しかしながら、どの臓器、どのような方法でGr-1陽性細胞を抽出するのが最適であるかはまだ明らかにできていない。
- 今後移植実験データを集積し、治療に向けたデータ取得および条件面の設定を行っていく。

## 企業への期待

- 炎症性腸疾患またはその他の炎症性疾患への治療応用を目指しており、基礎研究から製薬化にむけたノウハウを十分に有している企業との共同研究を希望している。
- 製薬化にむけて集積すべき基礎研究データはまだ残っており、単なる臨床研究ではなく、最終的な製薬化にむけた基礎研究に対して十分な研究資金を提供してくれる企業との共同研究を希望している。

# 本技術に関する知的財産権

## ●発明の名称

炎症性腸疾患治療用細胞の誘導剤、炎症性腸疾患治療用医薬組成物、及び炎症性腸疾患治療用細胞の製造方法

## ●出願番号

特願2020-101147

## ●出願人

国立大学法人熊本大学

地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所

## ●発明者

滝澤 仁、林 慶和、福田 真嗣、中藤 学

# お問い合わせ先

熊本大学

熊本創生推進機構 イノベーション推進部門

研究コーディネーター 日高 悠希

TEL 096-342-3246

FAX 096-342-3300

e-mail [liaison@jimu.kumamoto-u.ac.jp](mailto:liaison@jimu.kumamoto-u.ac.jp)