

ヒト IBD モデルを用いた病態解明と治療開発 (消化器内科)

1、炎症性腸疾患 (IBD) について (図 1)

IBD は下痢や下血を認め、小腸・大腸に持続炎症と難治潰瘍を来す難病です。若い方に多く、現在患者数が増加しています。炎症を引き起こす免疫細胞に対する治療は進んでおり、治療薬も増えてきました。しかし、難治潰瘍を治癒させる上皮再生の効果をもつ治療薬は存在しません。腸粘膜は一層の腸上皮細胞で覆われており、IBD では慢性炎症により傷害をうけて再生不良やがん化の状態となります。

2、ヒト体外 IBD モデルについて (図 2)

本研究室では、ヒト内視鏡生検検体や手術検体から腸上皮細胞を単離して3次元培養を行なっています。オルガノイドに炎症性サイトカインや腸内細菌を長期間添加することで体内の慢性炎症環境を模倣することに成功しました。1年以上の炎症刺激により、正常な腸上皮細胞が IBD と類似した形質となることから体外モデルを作成することに成功しました。また、マウス大腸にヒト細胞を移植してヒト粘膜を作成することにより、組織学的な評価も可能となりました。

3、ヒト上皮細胞再生不良の原因を発見 (図 3)

この IBD モデルと正常細胞を比較することで、様々な原因が分かってきました。その一つにテロメアが短縮することに着目し、テロメア伸長剤を用いると IBD モデル細胞が正常化することを発見し、その成果をプレスリリースしました。テロメア伸長剤は上皮再生を促進して潰瘍を治癒する効果が期待できるため、今後医薬品開発を行う予定です。

4、今後の予定

上記以外にも原因の候補が見つかっており、上皮再生に関係するかを検証する予定です。また小腸細胞を用いたクローン病モデルの作成や、患者さんから樹立したオルガノイドへの再生効果を確認するなど右図の様な実験で多くの計画を考えています。具体的なプロジェクトについては開始時に相談して決めましょう。希望があれば事前説明会も開催します。

連絡先：土屋輝一郎

kii.gast@md.tsukuba.ac.jp

直通電話 029-853-3109

PHS:90802

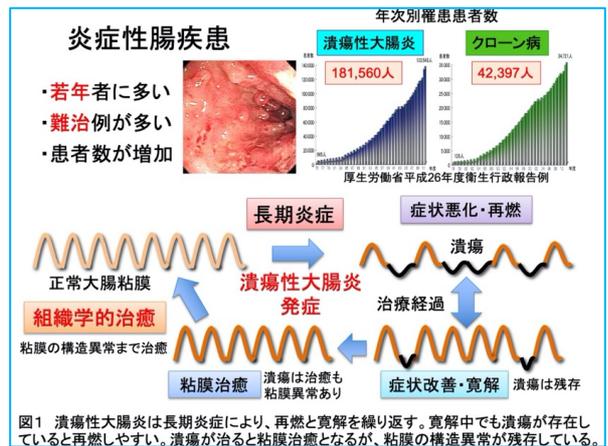


図1 潰瘍性大腸炎は長期炎症により、再燃と寛解を繰り返す。寛解中でも潰瘍が存在しているため再燃しやすい。潰瘍が治ると粘膜治癒となるが、粘膜の構造異常が残存している。

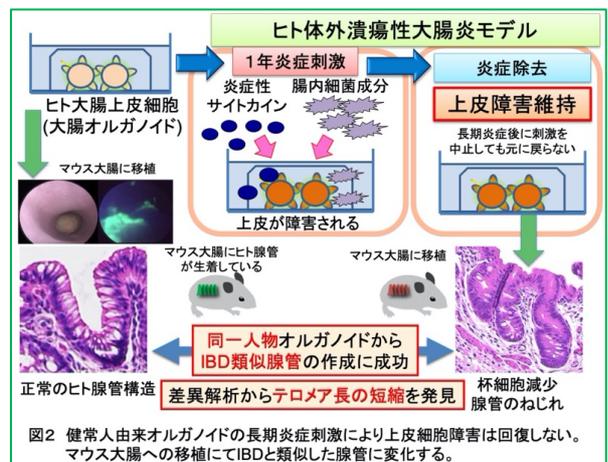


図2 健康人由来オルガノイドの長期炎症刺激により上皮細胞障害は回復しない。マウス大腸への移植にてIBDと類似した腺管に変化する。

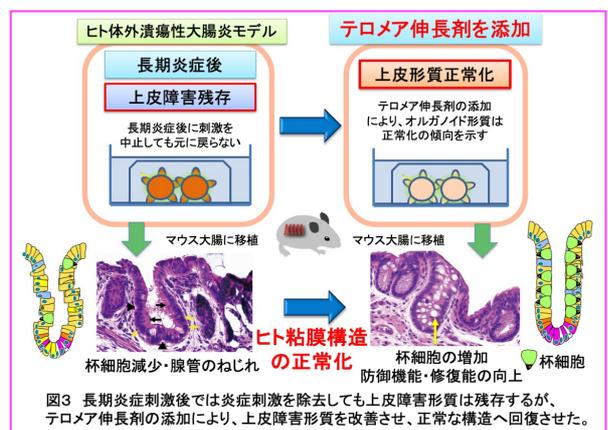


図3 長期炎症刺激後では炎症刺激を除去しても上皮障害形質は残存するが、テロメア伸長剤の添加により、上皮障害形質を改善させ、正常な構造へ回復させた。

