

20070770

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

# 炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡 辺 守

平成 16 (2004) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

# 炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究

平成 15 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 渡 辺 守

平成 16 (2004) 年 3 月

## 序

炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎・クローン病は主として21世紀を担う、進学、就職、出産といった希望に満ちた若年者を襲い、生涯にわたり治療の継続を余儀なくされる未だ原因不明の難病である。既存のfirst line治療に抵抗性の難治症例や頻回に再燃を繰り返す例が存在すること、あるいは副作用の問題などから、鼻管・中心静脈栄養・薬物経動脈投与などきわめて侵襲性の高い治療がしばしば必要とされ、繰り返す入退院や時に手術を余儀なくされるなど、患者QOLの点を考慮しても、画期的治療法開発が急務である。これまで無数の免疫に主眼をおいた新規治療の試行にも関わらず、既存の治療を凌駕するものがない理由は全身性免疫制御を標的とする治療法が腸粘膜局所に特異的な免疫応答制御に必ずしも有効でない可能性があげられる。さらに、この問題を克服するためには同時に発想の転換が必須である。

本研究班、難治性疾患克服研究事業「炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究」班は難治性炎症性腸疾患に対しこれまで25年余りに渡って大きな成果を挙げてきた特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（主任研究者 日比紀文慶應義塾大内科教授）に加えて、これまでとは異なる発想による病態遷延機構の解析を行い、それに基づく画期的治療法の開発とその臨床応用を目指す目的で平成15年11月に発足した新しい研究班である。3年後の臨床応用を目指して、4つのプロジェクトに絞り、分担研究者も厳選して開始された。

得られる成果は、重篤な腸管粘膜傷害に対し、局所での炎症惹起機構・組織再生機構を直接標的とし「成因の抑止」と「修復の加速」という多面的な疾患制圧戦略にもとづくきわめて疾患特異性の高い治療法の臨床応用となると同時に、経口・経直腸投与による簡便かつ効果的な治療様式の実用化により、これまで著しく損なわれていた患者QOLの改善という点においても画期的治療法に連なる事が期待される。

初年度にもかかわらず、実りある研究成果を挙げていただいた分担研究者の諸先生に深謝致したい。また、この研究班を遂行して行くにあたり、貴重なご助言、ご協力をいただいている日比紀文先生、朝倉均新潟大名誉教授にこの場を借りて感謝致したい。

平成16年3月

主任研究者 渡 辺 守

# 研究班構成

## 「炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究」研究班

〈区分〉	〈氏名〉	〈所属〉	〈職名〉
主任研究者	渡辺 守	東京医科歯科大学医学部消化器内科	教授
分担研究者	日比 紀文	慶應義塾大学医学部内科	教授
	浅香 正博	北海道大学医学部第3内科	教授
	坪内 博仁	宮崎大学医学部第2内科	教授
	高後 裕	旭川医科大学第3内科	教授
	岡崎 和一	関西医科大学第3内科	教授
	石川 博通	慶應義塾大学医学部微生物・免疫学	教授
	中村 和彦	九州大学大学院病態制御内科	助手
	鈴木 健司	新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学	助手
事務局	伊藤 裕子	東京医科歯科大学医学部消化器内科 〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL 03-5803-5973 FAX 03-5803-0262 E-mail yito.gast@tmd.ac.jp	

# 総括研究報告

炎症性腸疾患の画期的治療法に関する臨床研究

主任研究者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化 代謝内科学分野 教授

研究要旨 本研究班は難治性炎症性腸疾患に対し、これまでとは異なる発想による病態遷延機構の解析を行い、それに基づく画期的治療法の開発とその臨床応用を目標とした。本研究では腸上皮組織の分化・再生機構を駆動する上皮再生促進治療法、また腸管組織に特異的な免疫制御療法の開発を推進する。このため、4つのプロジェクトを設定し、研究を進めた。1) 上皮再生促進治療法の開発では、動物モデルにおいて肝細胞増殖因子が腸上皮再生の促進に有効であることが示され、さらに骨髄由来上皮細胞が上皮細胞としての特異的な機能を有し、上皮傷害に伴い増殖・分化が賦活されること明らかとされ、骨髄細胞を利用した上皮再生治療が腸管上皮機能の回復につながることを示された。2) 腸管特異的免疫調節機構の開発ではヒトパネート細胞の免疫機能、Macrophage migration inhibitory (MIF)による腸炎発症機構、腸上皮間リノパ球の腸炎防御機構等、腸管特異的な免疫機構が明らかとされた。3) 選択的細胞除去療法の開発では、intensiveな顆粒球単球除去療法の有効性と安全性が示され、また潰瘍性大腸炎患者の末梢血中に於ける制御性T細胞の減少が示され、制御性T細胞の有効な分離、回収により、より選択的かつ有効な細胞除去療法が可能となるものと考えられた。4) 分子テリハリーシステムでは、動物モデルにおいてポリ乳酸マイクロカプセルの長期投与に於ける安全性が確認された。本研究では各プロジェクトの推進により、局所での炎症惹起機構・組織再生機構を直接標的とし「成因の抑止」と「修復の加速」という多面的な疾患制圧戦略に基づく極めて疾患特異性の高い治療法の臨床応用となると同時に、経口・経直腸投与による簡便かつ効果的な治療様式の実用化により、これまで著しく損なわれていた患者QOLの改善という点においても画期的治療法に連なることが期待される。

分担研究者

日比紀文 慶應義塾大学医学部内科 教授  
浅香正博 北海道大学分子病態制御学 教授  
坪内博仁 宮崎大学第二内科 教授  
高後 裕 旭川医科大学第三内科 教授  
岡崎和一 関西医科大学第三内科 教授  
石川博通 慶應義塾大学医学部微生物学 免疫学 教授  
中村和彦 九州大学大学院病態制御内科 助手  
鈴木健司 新潟大学医学部消化器内科 助手

た希望に満ちた若年者を襲い、生涯にわたり治療の継続を余儀なくされる未だ原因不明の難病である。さらに既存の first line 治療に抵抗性の難治症例や頻回に再燃を繰り返す例が存在すること、あるいは副作用の問題などから、鼻管・中心静脈栄養・薬物経動脈投与などきわめて侵襲性の高い治療がしばしば必要とされ、繰り返す入院やときに手術を余儀なくされるなど、患者QOLの点を考慮しても画期的治療法開発が急務である。

本研究は、難治性炎症性腸疾患に対し、これまでとは異なる発想による病態遷延機構の解析を行い、それに基づく画期的治療法の開発とその臨床応用を目指すものである。主任研究者が独自に見いだしてきた知見、即ち、炎症性腸疾患の病態維持機構には

A 研究目的

本邦において増加の一途をたどる炎症性腸疾患は王として21世紀を担う、進学、就職、出産といっ

「腸管免疫機構の破綻」および「傷害粘膜上皮の再生不全」の両者が深く関わる新しい考え方を基盤とし、分担研究者が個々に明らかとしてきた腸組織における特殊な免疫調節機構および分化・再生機構の知見を集約させ、腸粘膜局所での免疫調節と上皮再生の連鎖・協調を人為的に統合制御し、粘膜局所免疫調節および組織再生誘導を促す新規治療法開発を目指す萌芽的研究を行い、患者の QOL 向上に直結する治療様式を開発することを目的とする。この実現のために、以下の4のプロジェクト(p)を設定して、班員と協力者が一体となって調査、研究を進めた。

p-1 上皮細胞の再生のための分子療法、細胞移植療法の確立

p-2 腸管特異的免疫調節機構を標的とした治療法の開発

p-3 選択的細胞除去療法の開発

p-4 分子細胞デリバリーシステムを用いた治療法確立

(倫理面への配慮)

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1)倫理審査委員会での研究の適否などを議論 審査し承認を得る。2)意義と必要性を説明しその自由意志に基づき同意を得られた場合にのみ検体提供を受ける。検体提供の有無により、治療など不利益を被ることはない。3)個人のプライバシーの保護を厳密に行う。4)希望に応じ検体提供者やその保護者への研究結果の説明を行う。5)研究目的でのみ検体を使用し、その他の目的では使用しない等、人権及び利益の確保を行うよう配慮する。マウスの実験に関しても国際社会がヒトの健康のためとはいえとも、実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮を求めていることを十分認識し、各大学の動物実験ガイドラインに沿って実施する。

B 研究方法 および C 研究結果

本研究の成果はプロジェクトごとに報告する。

p-1 上皮細胞の再生のための分子療法、細胞移植

療法の確立 マウス trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)腸炎モデルを用いて遺伝子組み換え型ヒト肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor HGF)の有効性試験を行い、HGF 投与群では有意に大腸びらん、潰瘍面積が縮小し、大腸短縮が抑制されることが明らかとなった。またデキストラン硫酸大腸炎 (DSS)モデルに対するラット HGF 遺伝子発現プラスミトの経静脈的投与では、大腸炎の組織学的な改善効果が見られ、HGF が粘膜再生に基づいた炎症性腸疾患の新規治療法となりうる可能性が示された。骨髄移植レパリエントの消化管生検検体を用いたヒト骨髄由来上皮細胞の検討では、ヒト骨髄由来上皮細胞は急激な上皮傷害を起こした腸管上皮において、増殖能が著しく賦活されるとともに、多様な上皮機能を持った成熟した腸管上皮細胞として分布しており、これにより速やかな腸管上皮機能の回復に貢献していることが明らかとされた。

p-2 腸管特異的免疫調節機構を標的とした治療法の開発 小腸粘膜から crypt を単離し内因性抗菌ペプチドをアノセイする系において、ヒト小腸パネート細胞は ex vivo での細菌暴露によって、殺菌活性を有する顆粒を分泌する事が明らかとなった。Macrophage migration inhibitory (MIF)の欠損マウスに対する DSS 腸炎モデルの解析では MIF の欠損により、腸炎が著明に抑制されるとともに、HSP70 の高発現がみとめられ HSP70 が新たな治療標的分子となり得る可能性が示された。β-/-マウス及びδ-/-マウスを用いた DSS 腸炎の解析では、未だ体内生理的機能が未解明のγδT 細胞が DSS 腸炎発症防御に関与すること明らかとなった。

p-3 選択的細胞除去療法の開発 週 2-3 回の Intensive な顆粒球単球除去療法 (GCAP) と従来の週 1 回の治療法との比較では、緩解導入に要する期間は intensive 群において有意に短縮され intensive 群においては、従来の治療群と比較し急速な QOL の改善が認められることが明らかとなった。また、潰瘍性大腸炎患者末梢血中の制御性 T 細胞の割合を解析したところ、潰瘍性大腸炎患者では健康人に比べて CD4<sup>+</sup>T 細胞中の制御性 T 細胞分画 (CD45RO<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>)の割合が有為に低下していた。さら



に、マグネティックヒーズ法で、CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>分画を分離し、同分画に制御性 T 細胞特異的転写因子 FoxP3 が強発現している事を確認した。これにより、潰瘍性大腸炎においては末梢血制御性 T 細胞の割合が低下しており、同分画が臨床応用可能な方法で有効に分離できる事から、血球成分除去療法時にこの細胞を体内に残す、または、返すことが腸管炎症制御に利用し得る可能性が示された。

p-4 分子・細胞デリハリーステムを用いた治療法確立 高分子ハイオマテリアルの一種であるポリ-L-D 乳酸 (PDLLA) マイクロカプセルを用いた免疫調節剤封入マイクロカプセルの作成を試み、更に臨床応用を目的として、ラットを用いた慢性毒性実験を行い、本剤の有効性と安全性について検討した。その結果、Microsphere 自体による影響により、体重増加の抑制および血清中性脂肪の軽度低下が見られたか、デキサメサゾン含有ポリ乳酸マイクロカプセル (Dx-MC) の無毒性量は 1000mg/kg/day を超える量と判断された。Dexamethasone の血中への移行は認められなかった。以上より、Dx-MC の臨床投与量の長期投与は安全と考えられ、今後臨床応用にむけ、さらに検討を進めることとした。

個々の分担研究に関する結果については、それぞれの分担研究報告書において詳述する。

#### D 考察

上皮細胞の再生のための分子療法、細胞移植療法の確立 本年度の基礎的検討により、上皮細胞の再生に対する肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor HGF) の有効性が示された。今後、さらに詳細な効果発現機序の解明と安全な投与経路の確立などの検討を踏まえ、ヒト投与への準備を進めていきたい。骨髄由来細胞による粘膜上皮の再生を目指した治療法は、欧米においては既に病的 T 細胞を除去する目的でヒトクローン病に対する自家骨髄移植末梢血幹細胞移植が始まっており、これを上皮再生というこれまで異なる視点からも解析を進めることにより 骨髄細胞を上皮再生にも利用し得る治療法につながるものと考えられる。

腸管特異的免疫調節機構を標的とした治療法の開発 自然免疫の主要な作用因子である内因性抗菌ペプチドの機能の解明により、腸内微生物に対する腸管特異的自然免疫ハリアの機序がより明らかとなると考えられる。さらに、MIF 及び HSP70 の相互作用に因る炎症過程の修飾機序を解明することにより、これらを標的とする分子標的治療につながるものと考えられる。さらに、腸上皮間リンパ球の腸炎防御に於ける機能的な役割のさらなる追求は、腸管特異的な細胞を利用した治療法開発を可能とする基礎的知見となるものと考えられる。

選択的細胞除去療法の開発 intensive GCAP の有効性、安全性が示され、今後さらなる症例の検討に因り、適用、治療における位置付け等が示されていくと考えられる。さらに、潰瘍性大腸炎における末梢血制御性 T 細胞の減少を是正するため、血球成分除去療法時に同分画を有効に選択、分離し、利用する体系を確立することにより、「選択的血球成分除去療法」への応用へつなげていきたい。

分子・細胞デリハリーステムを用いた治療法確立 ラットに於ける慢性毒性試験において Dx-MC の臨床投与量の長期投与は安全と考えられ、臨床応用に利用可能であることを示す結果が得られた。有効なデリハリーステムとして、さらなる基礎的データの蓄積とともに、ヒト投与への準備も進めていきたい。

#### E 結論

今年度に始まった研究班であるか各分担研究者により、早期の臨床応用を目指した成果を確実に挙げられている。次年度以降、これらの個々の研究成果の進展とともに、上皮再生 腸管免疫の調節および選択的細胞療法と腸管細胞への独自のデリハリーステムといったプロジェクト相互の活発な交流と知見の融合を促進することにより、これらを統合した治療法の開発が可能になるものと期待される。これにより、日常生活を制限される多くの若年層患者に対して QOL の向上を伴う炎症性腸疾患の画期的治療法の開発が早期に可能になるものと考えられる。

# 分担研究報告

骨髄由来上皮細胞によるヒト腸管上皮の再生

～骨髄細胞を利用した炎症性腸疾患に対する新規治療法の開発を目指して～

分担研究者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化・代謝内科学分野 教授

研究要旨 腸管上皮細胞が骨髄由来未熟 T 細胞に発現する IL-7 受容体を表出することに注目し、ヒト骨髄由来細胞が腸管上皮細胞に分化しうる可能性を見出した。ヒト骨髄由来上皮細胞は急激な上皮傷害を起こした腸管上皮において、増殖能が著しく賦活されるとともに、多様な上皮機能を持った成熟した腸管上皮細胞として分布しており、これにより速やかな腸管上皮機能の回復に貢献していると考えられる結果を得た。本研究は腸上皮の病的状態、例えば難治性腸疾患における重篤な潰瘍性病変、炎症性病変に対して、骨髄由来細胞による粘膜上皮の再生を目指した治療法の開発につながるものとして注目される。

共同研究者

岡本隆一、松本智子、山崎元美、中村哲也、  
金井隆典 東京医科歯科大学大学院消化 代謝  
内科学  
矢島知治、日比紀文 慶應義塾大学医学部内科

A 研究目的

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）や骨髄移植後移植片対宿主反応による難治性慢性腸疾患は、その発症と病態維持に腸管免疫機構の破綻および傷害粘膜上皮の再生不全が深く関わるか、その詳細はいまだ明らかでなく、従って標的細胞 分子を明確に定めた特異的治療法はない。しかもこれまで腸管組織における「免疫応答」と「分化 再生」が、分離 独立した研究領域としてとらえられてきたこともあり 両機構の人為的制御を難治性慢性腸疾患治療戦略において表裏一体である「成因の抑止」と「修復の促進」という統合的視点で治療法開発へ応用する試みはきわめて少ない。本研究は両領域において研究代表者ら独自に見いたしてきた知見、すなわち腸組織における特殊な免疫調節機構および再生機構の追究を目的とし、また、正常腸管組織の恒常性維持には局所における免疫調節と上皮再生の連

鎖・協調が必須であり、その不均衡が病態形成を担う本質であるという発想に基づき、最終的には両者を統合制御し、局所免疫調節および組織再生誘導を促す新規治療法を目指す萌芽的研究である。今回の研究で我々は骨髄由来未熟 T 細胞に発現する IL-7 受容体が腸管上皮にも発現している事に注目し ヒト骨髄由来細胞が腸管上皮細胞に分化しうる可能性を見出した。更に上皮傷害を認めた症例の経時的検討から骨髄由来上皮細胞による腸管上皮の維持 再生機構を追究した。

B 研究方法

男性トナーより同種骨髄移植を受けた女性レノピエントより経時的に採取した内視鏡下生検組織検体を用いた。Y 染色体 FISH 法と免疫染色法を組み合わせた連続切片による検討、もしくは同一切片を用いた二重染色法を用いることにより、トナー骨髄由来腸管上皮細胞を同定した。さらに上皮再生時の骨髄由来上皮細胞の増加、分布及び幹細胞機能、増殖能、上皮特異的機能の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

以上の研究の施行に当たっては、マウスの実験に関しても国際社会がヒトの健康のためとはいえとも、

実験および飼育管理の過程において動物に対して不必要な苦痛を与えないように努めるという人道的な配慮を求めていることを十分認識し、東京医科歯科大学および慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインに沿って実施した。

### C 研究結果

1) 連続切片および同一切片で検討した全部位（食道、胃、十二指腸、回腸、大腸）にトナー由来腸管上皮細胞を認めた。2) 骨髄由来腸管上皮細胞はGVHDの回復期小腸において9-10倍の頻度の上昇を認めた。4) 骨髄由来上皮細胞は頻度か上昇した腸管上皮中に於いてもpatchyに分布し、上皮幹細胞マーカーであるMsi-1の発現は稀であった。5) 上皮傷害により骨髄由来上皮細胞の頻度か上昇した症例では、上皮Crypt内増殖帯におけるKi-67陽性骨髄由来細胞の増加を認めた。6) GVHDからの再生過程では、正常検体との比較において、骨髄細胞由来の杯細胞、神経内分泌細胞、パネート細胞の著明な増加が認められた。

### D 考察

我々は外界に接する最大の組織である消化管粘膜か局所において最前線の生体防御を行う際に、その中心となる腸管免疫機構の解析を行ってきた。その過程で、腸管上皮細胞か骨髄由来未熟T細胞に発現するIL-7受容体を表出することに注目し、ヒト骨髄由来細胞が中胚葉性の腸管上皮細胞に分化しうる可能性を見出した。即ち、男性トナーより同種骨髄移植を受けた女性レノピエントの腸管生検組織を用いて、食道、胃、小腸、大腸においてトナー由来腸管上皮の存在を明らかとした。更に、正常部におけるトナー由来腸管上皮の頻度は低率であったか、上皮再生過程における検討で頻度の上昇を認めた。従って、ヒト骨髄由来細胞は急激な上皮傷害を起こした腸管上皮の再生過程をレスキューする役割を果たしていると考えられる。増加したトナー由来上皮細胞は腸管上皮中での分布、動態、特異的マーカーの発現等から、上皮幹細胞とはなり得ないものと考えられた。一方、Crypt内増殖帯においては一定頻度で

骨髄由来上皮細胞を認め、上皮傷害に応じて増殖帯における頻度か著明に上昇し、多様な機能をもった上皮細胞の出現と相関することから、骨髄由来細胞は腸管上皮幹細胞ではなく増殖帯に存在する前駆細胞として分布し、増殖、分化する経路を辿ることが推察された。さらに、腸管上皮の再生過程に於いてのみ骨髄細胞由来の杯細胞、神経内分泌細胞、パネート細胞が多く誘導され得ることから、腸管上皮再生過程に於ける未知の分化調節機構か骨髄細胞をこれら上皮特異的な機能を持った細胞群に誘導し、早期の腸管上皮機能の回復に貢献しているものと考えられた。これらの結果は、今後の骨髄移植、幹細胞移植による腸管上皮の再生医療への応用を考える上で重要な知見と考えられる。近年、消化管上皮細胞に対して増殖作用を有する因子を用いた上皮の修復/再生に関する研究が注目を浴びているか、傷害をうけ上皮か脱落した粘膜に腸管外細胞を移入して上皮を再生させるといった試みはなされていない。上記の研究は腸上皮の病的状態、例えば慢性炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）における重篤な潰瘍性病変、炎症性病変に対して、骨髄由来細胞による粘膜上皮の再生を目指した治療法の開発につながるものとして注目される。欧米においては既に2002年より、病的T細胞を除去する目的でヒトクローン病に対する自家骨髄移植、末梢血幹細胞移植が始まっており、その有効性が報告されているか、上皮再生というこれまでとは異なる視点からの解析か必要である。

### E 結論

急激な上皮傷害の際、ヒト骨髄細胞由来腸管上皮細胞が腸管上皮に動員され、腸管上皮の再生と早期の機能回復に利用され得る可能性か示された。これにより骨髄細胞を利用した難治性炎症性腸疾患に対する新しい細胞療法への展望か開かれたと考えられる。

### F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

- 1 Totsuka T, Kanai T, Iiyama R, Uraushihara K, Yamazaki M, Okamoto R, Hibi T, Tezuka K, Azuma M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Watanabe M Ameliorating effect of anti-inducible co-stimulator monoclonal antibody in a murine model of chronic colitis *Gastroenterology* 124 410-421, 2003
- 2 Watanabe M, Yamazaki M, Kanai T Mucosal T Cells as a target for treatment of IBD *J Gastroenterol* 38 48-50, 2003
- 3 Tsuchiya K, Kawano Y, Kojima T, Nagata K, Takao T, Okada M, Shinohara H, Maki K, Toyama-Sorimachi N, Miyasaka N, Watanabe M, Karasuyama H Molecular cloning and characterization of TPP36 and its isoform TPP32, novel substrates of Abl tyrosine kinase *FEBS Lett* 537 203-209, 2003
- 4 Totsuka T, Kanai T, Uraushihara K, Iiyama R, Yamazaki M, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Watanabe M Therapeutic effect of anti-OX40L and anti-TNF- $\alpha$  MAbs in a murine model of chronic colitis *Am J Physiol* 284 G595-G603, 2003
- 5 Iiyama R, Kanai T, Uraushihara K, Totsuka T, Nakamura T, Miyata T, Yagita H, Tezuka K, Watanabe M The role of Inducible Co-stimulator (ICOS)/B7 related protein-1 (B7RP-1) interaction in the germinal center formation in Peyer's patches *Immunol Lett* 88 63-70, 2003
- 6 Ishikura T, Kanai T, Uraushihara K, Iiyama R, Makita S, Totsuka T, Yamazaki M, Sawada T, Nakamura T, Miyata T, Kitahara T, Hibi T, Hoshino T, Watanabe M Interleukin-18 overproduction exacerbates the development of colitis with markedly infiltrated macrophages in interleukin-18 transgenic mice *J Gastroenterol Hepatol* 18 960-969, 2003
- 7 Watanabe M, Yamazaki M, Okamoto R, Ohoka S Araki A, Nakamura T, Kanai T Therapeutic approaches to chronic intestinal inflammation by specific targeting of mucosal IL-7/IL-7R signal pathway *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2 119-123, 2003
- 8 Kanai T, Uraushihara K, Totsuka T, Okazawa A, Hibi T, Oshima S, Miyata T, Nakamura T, Watanabe M Macrophage-derived IL-18 targeting for the treatment of Crohn's disease *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2 131-136, 2003
- 9 Okamoto R, Watanabe M Prospects for regeneration of gastrointestinal epithelia using bone-marrow cells *Trends Mol Med* 9 286-290, 2003
- 10 Uraushihara K, Kanai T, Ko K, Totsuka T, Makita S, Iiyama R, Nakamura T, Watanabe M Regulation of murine inflammatory bowel disease by CD25+ and CD25-CD4+ glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene+ regulatory T cells *J Immunol* 171 708-716, 2003
- 11 Ezaki T, Watanabe M, Inoue N, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Ishii H, Hibi T A specific genetic alteration on chromosome 6 in ulcerative colitis-associated colorectal cancers *Cancer Res* 63 3747-3749, 2003
- 12 Iiyama R, Kanai T, Uraushihara K, Ishikura T, Makita S, Totsuka T, Yamazaki M, Nakamura T, Miyata T, Yoshida H, Takeuchi O, Hoshino K, Takeda K, Ishikawa H, Akira S, Watanabe M Normal development of the gut-associated lymphoid tissue except Peyer's patch in MyD88-deficient mice *Scand J Immunol* 58 620-627, 2003
- 13 Yamazaki M, Yajima T, Tanabe M, Fukui K, Okada E, Okamoto R, Oshima S, Nakamura T, Kanai T, Uehira M, Takeuchi T, Ishikawa H, Hibi T, Watanabe M Mucosal T cells expressing high levels of IL-7 receptor are potential targets for treatment of chronic colitis *J Immunol* 171 1556-1563, 2003

- 14 Dan N, Kanai T, Totsuka T, Iiyama R, Yamazaki M, Sawada T, Miyata T, Yagita H, Okumura K, Watanabe M Ameliorating effect of anti-Fas ligand Mab on wasting disease in a murine model of chronic colitis *Am J Physiol* 285 G754-G760, 2003
- 15 Makita S, Kanai T, Matsumoto S, Iiyama R, Uraushihara K, Totsuka T, Yamazaki M, Nakamura T, Ishikawa H, Watanabe M The role of cryptopatch-derived intraepithelial lymphocytes in the development of chronic ileocolitis *Scand J Immunol* 58 428-435, 2003
- 16 Takagi H, Kanai T, Okazawa A, Kishi Y, Sato T, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Hoshino K, Takeda K, Akira S, Watanabe M, Ishii H, Hibi T Contrasting action of IL-12 and IL-18 in the development of dextran sodium sulphate colitis in mice *Scand J Gastroenterol* 38 837-844, 2003
- 17 Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, Makita S, Nakamura T, Koganei K, Fukushima T, Akiba H, Yagita H, Okumura K, Machida U, Iwai H, Azuma M, Chen L, Watanabe M Blockade of B7-H1 suppresses the development of chronic intestinal inflammation *J Immunol* 171 4156-4163, 2003
- 18 Okamoto R, Watanabe M Molecular and clinical basis for the regeneration of human gastrointestinal epithelia *J Gastroenterol* 39 1-6, 2004
- 19 Sato T, Kanai T, Watanabe M, Sakuraba A, Okamoto S, Nakai T, Okazawa A, Inoue N, Totsuka T, Yamazaki M, Kroczeck RA, Fukushima T, Ishii H, Hibi T Hyperexpression of inducible costimulator and its contribution on lamina propria T cells in inflammatory bowel disease *Gastroenterology* 126 829-839, 2004
- 20 Ishii K, Kanai T, Totsuka T, Uraushihara K, Ishikura T, Yamazaki M, Okamoto R, Araki A, Miyata T, Tezuka K, Nakamura T, Watanabe M Hyperexpression of inducible costimulator (ICOS) on lamina propria mononuclear cells in rat dextran sulfate sodium (DSS) colitis *J Gastroenterol Hepatol* 19 174-181, 2004
- 21 Kanai T, Kawamura T, Uraushihara K, Dohi T, Totsuka T, Iiyama R, Taneda C, Yamazaki M, Higuchi T, Aiba Y, Okumura K, Tsubata T, Watanabe M Ectopic CD40 ligand expression on B cell triggers intestinal inflammation *J Immunol* (in press), 2004
- 22 Oshima S, Nakamura T, Namiki S, Okada E, Tsuchiya K, Okamoto R, Yamazaki M, Yokota T, Kanai T, Watanabe M IRF-1 and IRF-2 distinctively up-regulate gene expression and production of IL-7 in human intestinal epithelial cells *Mol Cell Biol* (in press), 2004
- 2 学会発表
- 1 渡辺 守 炎症性腸疾患の病因 病態と治療—潰瘍性大腸炎の病因と病態 第26回日本医学会総会, 福岡, 2003 4 5
- 2 岡本隆一、矢島知治、渡辺 守 骨髄由来腸管上皮細胞による腸管上皮の維持 再生機構 第89回日本消化器病学会, 大宮, 2003 4 24
- 3 Oshima S, Nakamura T, Namiki S, Tsuchiya K, Okamoto R, Kanai T, Watanabe M Interferon Regulatory Factor-2 (IRF-2) Positively Regulates The Gene Expression of IL-7 in Intestinal Epithelial Cells DDW 2003, Orlando, Florida, USA, 2003 5 18
- 4 Nakamura T, Oshima S, Namiki S, Tsuchiya K, Okamoto R, Hibi T, Kanai T, Watanabe M Interferon (IFN)- $\gamma$  Induces IL-7 Gene Expression in Intestinal Epithelial Cells Via Upregulation of Interferon Regulatory Factor-1 (IRF-1) DDW 2003, Orlando, Florida, USA, 2003 5 19
- 5 Okamoto R, Yajima T, Matsumoto T, Yamazaki M,

- Kanai T, Mukai M, Okamoto S, Ikeda Y, Hibi T, Inazawa J, Watanabe M Bone Marrow-Derived Cells Regenerate Damaged Epithelia in the Human Gastrointestinal Tract DDW 2003, Orlando, Florida, USA, 2003 5 20
- 6 中村哲也、大島 茂、並木 伸、金井隆典 渡辺 守 腸管上皮細胞における転写因子 IRF-1/IRF-2 による IL-7 産生調節機構, 第 2 回 GIFM (Gut Inflammation Front Line Meeting), 東京, 2003 7 12
- 7 松本智子、岡本隆一、中村哲也、金井隆典、渡辺 守、矢島知治、日比紀文 骨髄由来細胞による炎症性腸疾患に対する上皮再生治療への試み 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 15 年度第 1 回総会, 東京, 2003 7 31
- 8 中村哲也、大島 茂、並木 伸、土屋輝一郎、岡本隆一、岡田英理子、金井隆典、渡辺 守 腸管上皮細胞における転写因子 IRF-1・IRF-2 機能とサイトカイン IL-7 産生調節機構 第 10 回消化管分子機構研究会, 東京, 2003 8 9
- 9 Watanabe M Mucosal IL-7/IL-7 receptor dependent signals in the development of chronic intestinal inflammation The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awajishima, 2003 8 27
- 10 大島 茂 腸管上皮細胞における転写因子 IRF-1/IRF-2 機能と IL-7 産生調節機構 第 4 回 IBD 基礎検討会, 東京, 2003 10 12
- 11 岡本隆一、松本智子、矢島知治 骨髄由来細胞による炎症性腸疾患に対する上皮再生治療への試み 第 45 回日本消化器病学会, 大阪, 2003 10 15
- 12 Watanabe M ICOS pathways regulate murine colitis The MGH Annual Workshop of the Center for the Study of Inflammatory Bowel Disease, Boston, Massachusetts, USA, 2003 11 13
- 13 大島 茂 中村哲也 並木 伸、金井隆典 渡辺 守 腸管上皮細胞における転写因子 IRF-1/IRF-2 機能とサイトカイン IL-7 産生調節機構 第 33 回日本免疫学会, 福岡, 2003 12 10
- 14 山崎元美、岡田英理子、矢島知治、田邊孖信、中村哲也、金井隆典、日比紀文、竹内 勤、石川博通、渡辺 守 腸管粘膜内浸潤 IL-7 レセプター高発現細胞の選択的除去による慢性大腸炎治療 第 33 回日本免疫学会, 福岡, 2003 12 1
- 15 中村哲也、大島 茂、並木 伸、金井隆典、渡辺 守 腸管上皮細胞における転写因子 IRF-1/IRF-2 による協調的 IL-7 産生調節機構 第 11 回浜名湖ノノポンウム, 浜松, 2003 12 20
- 16 渡辺 守 消化管粘膜免疫の特殊性を応用した腸管免疫機構の統御療法 科学研究費補助金「特定領域研究」感染の成立と宿主応答の分子基盤, 平成 15 年度第 2 回全体班会議, 東京, 2004 1 9
- 17 岡本隆一 渡辺 守 骨髄由来細胞による炎症性腸疾患に対する上皮再生治療への試み 第 22 回 Cytoprotection 研究会, 京都, 2004 2 27
- H 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)
- 1 特許取得  
なし
- 2 実用新案登録  
なし
- 3 その他  
特になし

TNBS 腸炎ラットに対する肝細胞増殖因子の効果の検討

分担研究者 坪内博仁 宮崎大学医学部内科学第二講座 教授

研究要旨

肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor HGF)は傷害粘膜上皮の主たる再生・修復因子と考えられている。今回我々は trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)誘発腸炎モデルを用いて遺伝子組み換え型ヒト HGF の有効性試験を行った。TNBS 75 mg を経直腸投与し、全周性の潰瘍が確認されたラットに、遺伝子組み換え型ヒト HGF(10 mg/kg)を1日1回、5日間静脈内投与した。体重は TNBS 腸炎誘発後5日目まで緩やかに減少し、その後漸増したが、HGF 投与は体重の経時変化に影響を与えなかった。しかし、HGF 投与群では有意に大腸びらん 潰瘍面積が縮小し、大腸短縮が抑制された。一方、遺伝子組み換え型ヒト HGF 静脈内投与での大腸組織への移行率は低く、新たな大腸選択的なトラングデリバリーシステムの開発または経直腸投与での有効性を評価する必要性が考えられた。

A 研究目的

肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor HGF)は肝細胞の増殖を促進する因子として劇症肝炎患者血漿から単離された増殖因子である。HGF は肝細胞のみならず種々の上皮系細胞に対して、増殖促進作用のみならず遊走能亢進、アポトーシス抑制作用を發揮し、傷害組織の重要な再生 修復因子と考えられている。一方、炎症性腸疾患は若年者に多く発症する難治性疾患で、これまで抗炎症、免疫抑制に主眼を置いた治療法がなされているか、再燃を繰り返す、治療に難渋する症例も多い。我々は傷害粘膜の再生・修復を目的とした新たな治療法の開発を目的として遺伝子組み換え型ヒト HGF の前臨床試験を行い、潰瘍性大腸炎モデルとされている硫酸テキストラン腸炎に対する有効性を報告した。本研究ではクローン病モデルとされる trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)誘導大腸炎モデルを用いて遺伝子組み換え型ヒト HGF の有効性試験を行い また遺伝子組み換え型ヒト HGF 静脈内投与後の組織移行を検討した。

B 研究方法

1 ラットに TNBS 75 mg を経直腸内投与し 投与

3 日目に大腸潰瘍の有無および程度を内視鏡にて確認した。

2 全周性の潰瘍が確認されたラットを選択し、TNBS 投与5日目から遺伝子組み換え型ヒト HGF (10 mg/kg)を1日1回、5日間静脈内投与した。HGF 投与終了後(TNBS 投与10日目)に屠殺し、体重、内視鏡所見 腸管全長、びらん 潰瘍面積を検討した。

3 遺伝子組み換え型ヒト HGF (0.1 mg/kg)を静脈内投与し、組織移行を検討した。

C 研究結果

1 TNBS 腸炎の内視鏡所見

TNBS 経直腸内投与を行い、3日後に内視鏡で観察したところ、80-90%の個体において全周性の限局した深い潰瘍が認められた。

2 遺伝子組み換え型ヒト HGF の体重に及ぼす影響  
体重は TNBS 投与5日目まで緩やかに減少し、その後漸増したが、対照群および HGF 投与群の間に差はみられなかった。

3 遺伝子組み換え型ヒト HGF の大腸全長に及ぼす影響

HGF 投与群における大腸全長は 対照群に比して13%長く、遺伝子組み換え型ヒト HGF 投与によって



大腸短縮が有意に抑制された。

#### 4 遺伝子組み換え型ヒト HGF のびらん・潰瘍面積に及ぼす影響

遺伝子組み換え型ヒト HGF 投与 5 日目 (TNBS 投与 9 日目) に内視鏡観察を行ったところ、潰瘍は縮小傾向を認めた。また、HGF 投与終了後 (TNBS 投与 10 日) に屠殺し、大腸組織におけるびらん・潰瘍面積を測定したところ、HGF 投与群において対照群の 55% に縮小していた。

#### 5 遺伝子組み換え型ヒト HGF の静脈内投与における組織分布

正常ラットにおける遺伝子組み換え型ヒト HGF 投与 5 分後の組織中ヒト HGF 濃度を測定したところ、肝臓 290.2 ± 38.2、脾臓 582.2 ± 205.0、副腎 278.1 ± 114.1、腎臓 101.3 ± 19.3、肺 16.2 ± 3.2、大腸 2.02 ± 0.22 (ng/g 湿重量) であった。

#### D 考察

TNBS 誘導大腸炎モデルに遺伝子組み換え型ヒト HGF を静脈内投与し、その傷害粘膜に対する再生・修復効果を検討した。HGF 投与は大腸炎誘発による体重減少に影響を及ぼさなかったか、びらん潰瘍面積を縮小させ、大腸短縮を抑制した。遺伝子組み換え型ヒト HGF は大腸粘膜上皮細胞に対して作用したものと考えられるか、大腸短縮抑制効果は HGF の抗線維化作用によるものと考えられる。これらの結果から、HGF はクローン病の潰瘍病変のみならず腸管狭窄に対しても効果を発揮する可能性が考えられる。クローン病で再発を繰り返す腸管狭窄は、しばしば外科的切除の適応となり、短腸症候群となれば吸収障害のために栄養摂取のほとんどを中心静脈栄養に依存することになる。従って、遺伝子組み換え型ヒト HGF 投与が腸管狭窄に対する新たな保存的治療となれば、患者 QOL (quality of life) の改善に大いに貢献することが期待されるか、腸管狭窄に対する有効性は新たに動物モデルを作製し慎重に評価する必要がある。今回、遺伝子組み換え型ヒト HGF は静脈内投与を行ったか、静脈内投与による大腸組織への組織移行が低率のため、大腸選択的なトランクデリバリーシステムの開発もしくは経直腸内投与での

有効性も評価する必要がある。

#### E 結論

遺伝子組み換え型ヒト HGF はデキストラノ大腸炎のみならず TNBS 腸炎モデルにおいても傷害粘膜の再生・修復を促進した。さらに大腸短縮も抑制したことから、その抗線維化作用はクローン病にみられる腸管狭窄に対しても有効性を発揮する可能性が考えられる。一方、静脈内投与では大腸への組織移行が低率のため、あらたなトランクデリバリーシステムの開発または経直腸内投与における有効性を検討する必要がある。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

- 1 Tahara Y, et al Hepatocyte growth factor facilitates colonic mucosal repair in experimental ulcerative colitis in rats J Pharmacol Exp Ther 307, 146-151, 2003
- 2 井戸章雄 他 肝疾患の分子生物学—治療への応用— HGF を用いた肝再生療法 最新医学 58, 2023-2029, 2003
- 3 井戸章雄 他 炎症性腸疾患に対する HGF を用いた新しい治療法の開発 臨床消化器内科 18, 797-802, 2003

##### 2 学会発表

- 1 井戸章雄 他 肝細胞増殖因子 (HGF) による消化器疾患の再生医療 第 89 回日本消化器病学会総会 2003 年 4 月 24 日

#### H 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

特になし

炎症性腸疾患の粘膜再生に基づく新規治療法としての HGF 遺伝子治療の検討

分担研究者 鈴木健司 新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野 助手

研究要旨

炎症性腸疾患に対する新規治療法としての粘膜再生療法の開発が、従来の治療法を補う重要な治療法として期待されている。われわれは、肝細胞増殖因子（HGF）の遺伝子治療による粘膜再生に基づく新規治療法開発の可能性を検討した。デキストラン硫酸大腸炎（DSS）モデルに対する実験結果では腸炎治療効果かみられ、粘膜再生に基づいた炎症性腸疾患の新規治療法となりうる可能性が示唆された。今後、治療法の更に詳細な効果発現機序の解明と安全性に関する検討が必要と考えられた。

A 研究目的

炎症性腸疾患に対する新規治療法としての粘膜再生療法の開発が、従来の治療法を補う重要な治療法として期待されている。我々は腸上皮障害修復再生においても重要な因子として明らかとなった肝細胞増殖因子（HGF）の遺伝子治療の基礎的検討を、デキストラン硫酸大腸炎（DSS）モデルを用いて行なった。

B 研究方法

HGF 遺伝子治療 8 週齢 C57BL/6 (B6) マウスに 3%DSS を 7 日間自由飲水させて腸炎を惹起した。ラット HGF 遺伝子発現プラスミトを実験開始後 0 日に一回だけ、尾静脈より急速大量静注法により肝細胞に遺伝子導入し、腸炎治療効果を検討した。対象としてコントロールプラスミト導入マウスを用いた。経時的に症状、大腸長を観察し、定量的 RT-PCR による大腸組織のサイトカインおよびケモカイン mRNA 発現解析、HE 染色による組織学的解析、免疫蛍光染色による浸潤細胞、サイトカインおよびケモカインの発現解析、プロモテオキニンウリニン (BrdU) 染色による上皮増殖の解析を検討した。

（倫理面への配慮）

両実験ともに新潟大学大学院医歯学総合研究科の動物実験倫理規定マニュアルに沿って行われた。

C 研究結果

HGF 遺伝子治療 HGF 遺伝子導入マウスでは、遺伝子導入翌日にピーク値をもつ血中 HGF の上昇かみられ、コントロール遺伝子導入マウスに比へ、DSS 腸炎の改善が見られた。組織上、大腸粘膜固有層粘膜下層への浸潤細胞数の有意な減少と、大腸陰窩構造の保持、大腸粘膜上皮の糜爛・潰瘍の減少、BrdU 陽性上皮細胞の増加、大腸上皮細胞の過形成による陰窩長の増加などが見られた。

D 考察

HGF 遺伝子治療 DSS 腸炎において HGF 遺伝子治療は、大腸粘膜再生を促進し腸炎発症阻止効果を持つことか明らかとなった。これに加え、炎症細胞の浸潤も抑制する効果を有する可能性が考えられた。HGF 遺伝子治療は炎症性腸疾患に対する新規治療法としての粘膜再生療法となりうる可能性が考えられた。今後は、適切な遺伝子導入標的細胞、遺伝子導入方法の更なる検討が必要と考えられた。

E 結論

HGF 遺伝子治療は粘膜再生に基づいた炎症性腸疾患の新規治療法となりうる可能性が示唆された。今後、詳細な効果発現機序の解明と安全な投薬経路の確立などの検討が必要と考えられた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Watanabe S, Suzuki K, Kawauchi Y, Yamagiwa S, Yoneyama H, Kawachi H, Okada Y, Shimizu F, Asakura H, Aoyagi Y Kinetic analysis of the development of pancreatic lesions in mice infected with a murine retrovirus Clin Immunol 109 212-223, 2003
- 2 Han GD, Koike H, Nakatsue T, Suzuki K, Yoneyama H, Narumi S, Kobayashi N, Mundel P, Shimizu F, Kawachi H IFN-inducible protein-10 has a differential role in podocyte during Th1 glomerulonephritis J Am Soc Nephrol 14 3111-26, 2003

2 学会発表

- 1 Suzuki K, Kawauchi Y, Watanabe S, Yoneyama H, Kawachi H, Shimizu F, Aoyagi Y Blockade of interferon-inducible protein-10 ameliorates chronic experimental colitis through blocking cellular trafficking and protecting intestinal epithelial cell Digestive Disease Week (Orlando) 2003 5 20
- 2 Watanabe S, Suzuki K, Kawauchi Y, Yamagiwa S, Yoneyama H, Shimizu F, Kawachi H, Aoyagi Y Treatment of autoimmune-like pancreatitis in MAIDS mice by a monoclonal antibody against interferon-inducible protein-10 (IP10) Digestive Disease Week (Orlando) 2003 5 21

H 知的所有権の出願 登録状況 (予定を含む)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

特になし

MIF (macrophage migration inhibitory factor)の制御による炎症性腸疾患の新しい治療法の開発

分担研究者 浅香正博 北海道大学大学院消化器内科学分野 教授

研究要旨

炎症性腸疾患における macrophage migration inhibitory factor (MIF)の役割を明らかにするため MIF<sup>-/-</sup>マウスに DSS 腸炎を作成し、野生型マウスと比較した。MIF<sup>-/-</sup>マウスでは、臨床症状、組織学的スコアのいずれも腸炎の所見は認められなかったか その機序として HSP70 の関与が示唆された。

A 研究目的

最近我々は、macrophage migration inhibitory factor (MIF)に対する中和抗体の投与が、炎症性腸疾患の動物モデルである DSS 腸炎に対し予防および治療効果を示すことを報告した (Gastroenterology 123 256-270, 2002)。MIF の制御をヒトの炎症性腸疾患へ応用する方法としては、抗 MIF ヒト化抗体やキメラ抗体の開発が挙げられるが、別な戦略として抗 MIF 抗体の作用機序や炎症性腸疾患における MIF の役割を詳細に検討することで、治療の標的となる新しい分子を見出すことも有用な方法と考えられる。そこで本研究では、炎症性腸疾患における MIF の役割を更に明らかにするために MIF<sup>-/-</sup>マウスを用いた検討を行った。

B 研究方法

Balb/c 由来の MIF<sup>-/-</sup>マウスおよび野生型 Balb/c マウスに 3~10% DSS 水溶液を 7 日から 20 日間自由飲水させて腸炎を作成し、生存率、臨床症状（下痢、血便、体重減少）、組織学的炎症スコアを検討した。

（倫理面への配慮）

実験動物の取り扱い、北海道大学医学部“動物実験に関する指針”に基づいた。

C 研究結果

MIF<sup>-/-</sup>マウスでは 3%DSS 投与後も腸炎の臨床症状を認めず、組織学的にも炎症所見を認めなかった。

MIF<sup>-/-</sup>マウスにリコンヒナントマウス MIF を 1 回の

み前投与したところ、腸炎の発症が確認された。また、10%DSS 投与後のマウスの致死率は野生型に比へ有意に低かった。表面プラスモン共鳴を用いた検討にて、MIF か HSP70 と in vitro において結合することを見出したため、DSS 腸炎における HSP70 の発現を、ウエスタンブロットおよび免疫組織学的により検討した。MIF<sup>-/-</sup>マウスでは DSS 投与後 HSP70 蛋白の著明な上昇が認められ、その局在は主として腸管上皮細胞であった。これに対して、野生型マウスでは HSP70 の上昇は全く認められなかった。

D 考察

MIF<sup>-/-</sup>マウスにおいて DSS 腸炎が誘発されない理由として、腸管粘膜における HSP70 の著明な増加が関与している可能性が考えられた。また、MIF は HSP70 の制御および HSP70 との相互作用により炎症過程を修飾している可能性が示唆される。さらに、本研究結果は HSP70 を人工的に増加させることが腸炎の新しい治療法となりうる可能性を示すものである。

E 結論

MIF<sup>-/-</sup>マウスにおいて DSS 腸炎が誘発されないことから DSS 腸炎の発症において MIF の存在が必須であることが明らかとなった。また MIF は HSP70 の制御および HSP70 との相互作用により、炎症過程を修飾している可能性が示唆された。