

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

eNOS 遺伝子多型（活性）による潰瘍性大腸炎個別化治療のための基礎的研究

研究協力者 佐々木 誠人 愛知医科大学消化器内科 教授

研究要旨: IBD の治療のターゲットとされている血管内皮細胞の接着因子を制御する eNOS 活性には個人差（遺伝子多型）がある。そのため、接着因子の発現に個人差があることが予想され、病態や治療への反応性が異なる可能性がある。そこで、eNOS 遺伝子多型による個別化治療法を目的に培養細胞を用いた基礎的研究を行った。結果、eNOS 活性の違いにより接着因子の発現が異なることが示され、個別化治療への応用の可能性が示された。

共同研究者

岡庭紀子（愛知医科大学消化器内科）

された。また、この作用は L-NIO により消失した。

A. 研究目的

Mucosal addressin cell adhesion molecular-1 (MAdCAM-1) など血管内皮の接着因子は、炎症性腸疾患における抗体療法のターゲットとなる重要な分子である。接着因子の発現を調整する因子の 1 つに endothelial NOS (eNOS) があるが、その活性には個人差（遺伝子多型）があることが知られている。

B. 研究方法

血管内皮細胞 (SVEC4-10) に eNOS 遺伝子を導入し eNOS 強制発現株を樹立した。この細胞株をサイトカインにて刺激した場合の接着因子 (MAdCAM-1, ICAM-1, VCAM-1) の発現を mock 導入株と比較した。また、eNOS 阻害剤 (L-NIO) による影響を検討した。

C. 研究結果

eNOS 強制発現株においては、サイトカイン刺激により誘導される各種接着因子 (MAdCAM-1, ICAM-1, VCAM-1) が著明に抑制

D. 考察

炎症により誘導される血管接着因子 (MAdCAM-1, ICAM-1, VCAM-1) は、eNOS により制御されており、個々の eNOS 活性の違いが接着因子の発現およびその後引き起こされる局所の炎症に影響すると思われる。

E. 結論

eNOS 遺伝子多型（活性）に基づいた、患者個々への治療選択の可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okaniwa N, Sasaki M, Mizushima T, Ogasawara N, Funaki Y, Joh T, Kasugai K: eNOS plays an important role in the regulation of colonic inflammation: a novel therapeutic target and a

predictive marker for the prognosis of ulcerative colitis. Free Radic Res. 12:1-10,2014.

- 2) 山口純治, 佐々木誠人, 舟木康, 小笠原尚高, 飯田章人, 増井竜太, 野田久嗣, 岡庭紀子, 春日井邦夫: 腸炎における新規バイオマーカー, Serum-derived Hyaluronan-Associated Proteins. Ulcer Research. 41(1), 41-42, 2014.

2. 学会発表

- 1) 野田久嗣, 佐々木誠人, 春日井邦夫: オリゴ糖生成酵素のプレバイオティクス効果による腸内細菌を介した腸管炎症制御 第11回日本消化管学会. 東京, 2015年2月13日.
- 2) 野田久嗣, 佐々木誠人, 舟木康, 小笠原尚高, 飯田章人, 増井竜太, 岡庭紀子, 山口純治, 春日井邦夫: Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism 法によるマウス腸内細菌叢の解析 - DSS 腸炎時の変化 - .第42回日本潰瘍学会. 東京, 2014年10月31日.
- 3) 増井竜太, 田邊敦資, 佐々木誠人, 長尾一寛, 松本朋子, 天池真名美, 野原真子, 下郷彰礼, 北洞洋樹, 岡庭紀子, 郷治滋希, 野田久嗣, 柳本研一郎, 田村泰弘, 近藤好博, 伊藤義紹, 井澤晋也, 徳留健太郎, 小笠原尚高, 春日井邦夫: 消化管出血精査を契機に診断された高度腸管狭窄を伴った小腸型クローン病の2例 第7回日本カプセル内視鏡学会. 東京 2014年7月27日.
- 4) 野田久嗣, 佐々木誠人, 春日井邦夫: 腸管内の短鎖脂肪酸は GPR43 を介して単核球からのサイトカイン産生を制御し腸炎を抑制する 第100回日本消化器病学会総会. 東京, 2014年4月26日.

1. 特許取得

天野エンザイム株式会社, 城卓志, 佐々木誠人: 「酵素組成物及びその用途」特許第5627184号

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)