

## 炎症性腸疾患における食関連リスク因子に関する研究

研究協力者 岡本隆一 東京医科歯科大学 再生医療研究センター 教授

研究要旨：本研究課題は日本人の炎症性腸疾患患者において食に関連するリスク因子が腸上皮機能及び粘膜免疫機能を制御する機構の解明を目的としている。このため、「日本人の炎症性腸疾患患者における食関連リスク因子による腸上皮機能制御機構の解明」を課題とする腸上皮研究プロジェクト(代表機関・東京医科歯科大学)、および「日本人の炎症性腸疾患患者における食関連リスク因子による腸管免疫制御機構の解明」を課題とする腸管粘膜免疫プロジェクト(分担機関・北里大学北里研究所病院)を本研究の両輪とし、食関連リスク因子による炎症性腸疾患の発症誘導機序を「腸上皮」及び「免疫」の両面から解明する研究を推進している。

### 共同研究者

大島 茂（東京医科歯科大学消化器内科）  
鬼澤道夫（東京医科歯科大学消化管先端治療学）  
小林 拓（北里大学北里研究所病院）  
日比紀文（北里大学北里研究所病院）

ている。しかし、各々の「食関連リスク因子」が「腸上皮」や「粘膜免疫」に対する如何なる作用を介して炎症性腸疾患の発症・進展を制御しているのか、という点の解明については未だ全く取り組みが行われていない。従って本研究では、日本人を対象とした調査研究において明らかとなった炎症性腸疾患における食関連リスク因子が腸管粘膜再生及び粘膜免疫機能を制御する機構の解明を目指した研究開発を進めている。このため、「日本人の炎症性腸疾患患者における食関連リスク因子による腸上皮機能制御機構の解明」を課題とする腸上皮研究プロジェクト、「日本人の炎症性腸疾患患者における食関連リスク因子による腸管免疫制御機構の解明」を課題とする腸管粘膜免疫プロジェクトを本研究の両輪とし、これら両研究を密接な連携体制で推進することにより、食関連リスク因子による炎症性腸疾患の発症誘導機序を「腸上皮」及び「免疫」の両面から解明することを目指している。

### A. 研究目的

原因不明の腸管慢性炎症を主徴とする炎症性腸疾患は、わが国において潰瘍性大腸炎 18 万人、クローン病 4 万人、合計 22 万人の患者が存在している。同疾患の発症に関わる主たる要因として、4 つの異なる因子、即ち免疫応答・食餌/環境因子・腸内細菌・遺伝的因子の重要性が明らかとされている。しかしながら本疾患の発症・進展において食餌因子がどのような機序で関わるのか、その詳細については明らかとされていない。

近年の厚生労働省難治疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」における重要な成果の 1 つである「日本人の食と炎症性腸疾患」に関する症例・対照研究により、例えば大豆等が含有する成分である「イソフラボンの高摂取」と潰瘍性大腸炎の発症リスクが明確に示されるなど、日本人特有の食文化と密接なつながりのある「食関連リスク因子」の存在が明らかとなっ

### B. 研究方法・結果

1) 日本人の炎症性腸疾患患者における食関連リスク因子による腸上皮機能制御機構の解明(代表機関・国立大学法人東京医科歯科大学)

1. 疾患由来腸上皮オルガノイドを用いた腸上皮機能解析系の確立:腸上皮細胞を対象とした幹細胞形質・増殖能・分化能を評価する解析系の構築を目的とし、研究開発を実施した。幹細胞形質・増殖能の新たな評価法として、幹細胞特異的遺伝子の発現を指標としたレポーター系構築・3D スキャナーを用いた評価系構築を実施し、レポーター遺伝子の構築や 3D スキャナーを用いた解析条件の検討を終了している。また分化能評価については杯細胞に焦点を当てた解析を実施し、杯細胞分化の誘導系構築及び杯細胞特異的遺伝子のレポーター系構築を実施済みである。

2. 分野1「生体試料のサンプリング法や解析法の標準化と臨床情報を含む統合的情報基盤の構築」との連携:本課題が対象とする炎症性腸疾患等の患者生体試料・食関連情報を統合した情報基盤整備のため、国立がん研究センターと連携し、体制構築を行った。国立がん研究センター内で運用済みの臨床研究に分担研究施設として参画するため本学倫理審査委員会の承認を得た。これに基づき患者糞便試料のメタゲノム・メタボローム解析を実施するため、国立がん研究センターに試料の提供・登録を開始している。

2) 日本人の炎症性腸疾患患者における食関連リスクによる腸管免疫制御機構の解明(分担機関・北里大学北里研究所病院)

1. 食関連リスク因子と腸管免疫担当細胞の免疫応答フェノタイプの解析:本研究はすでに該当研究機関の研究倫理委員会の承認を受け、当病院の消化器内科、外科および病理部からの協力体制の元、ヒト試料取得のためのロジスティクスの確保が完了した。予備検討においては、免疫応答フェノタイプ解析のための粘膜固有層免疫細胞の解析経路の選択が現時点で行われており、具体的には腸管免疫における初動細胞として知られるマクロファージおよび慢性炎症持続のカギを握るT細胞のプロファイリングを、表面抗原と生体機能の両面から実施して

いる。

2. 食関連リスク因子による腸管免疫担当細胞のエピゲノム変化の探索的研究:エピゲノム解析を行うにあたって最適な食関連因子の選択のため、高脂肪食、低糖食、さらに食物繊維等が免疫応答細胞に与える影響について比較検討を実施した。また、腸内細菌のプロファイリングのため、炎症性腸疾患患者より採取した便試料の確保と細菌DNAの抽出処理が行われている(分野1・国立がん研究センターと連携)。

(倫理面への配慮)

以上の研究の施行に当たっては、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」などに準じて、倫理審査委員会で研究の適否などを議論・審査し承認を得て実施した。

#### C. 考察

「腸上皮」及び「免疫」の両面から研究開発の進展が図られ、それぞれ食関連因子との相互作用や免疫担当細胞の解析系構築といった成果が挙げられた。今後は腸内細菌叢の解析等と統合し、より多くの病態解明へと発展することが期待される。

#### D. 結論

「腸上皮」及び「免疫」の両プロジェクトにおいて、予定の研究開発が順調に進展した。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Fumiaki Ishibashi, Hiromichi Shimizu, Toru Nakata, Satoru Fujii, Kohei Suzuki, Ami Kawamoto, Sho Anzai, Reiko Kuno, Sayaka Nagata, Go Ito, Tatsuro Murano, Tomohiro Mizutani, Shigeru Oshima, Kiichiro Tsuchiya, Tetsuya Nakamura, Mamoru Watanabe, Ryuichi Okamoto. Contribution of

ATOH1+ Cells to the Homeostasis, Repair,  
and Tumorigenesis of the Colonic Epithelium.  
Stem Cell Reports. 2018 Jan 9;10(1):27-42

## 2.学会発表

1. F. Ishibashi H. Shimizu A. Kawamoto G. Ito  
T. Nakata S. Fujii K. Suzuki R. Kuno S. Anzai  
K. Kuwabara M. Kawai J. Takahashi M. Hama  
S. Nagata K. Tsuchiya T. Nakamura R. Okamoto  
M. Watanabe. Reprogrammed Atoh1+  
intestinal epithelial cells contribute to  
regenerate damaged colonic mucosa in  
DSS-induced colitis. UEGW2017, 2017/11/01,  
Barcelona(Spain).
2. クローン病由来の小腸上皮オルガノイド構築  
による幹細胞形質の解析. ポスター, 鈴木康  
平、村野竜朗、平栗優衣、高橋純一、河本亜  
美、石橋史明、安斎翔、久野玲子、榎原小の  
実、永田紗矢香、油井史郎、土屋輝一郎、中  
村哲也、大塚和朗、渡辺 守、岡本隆一. 第17  
回日本再生医療学会総会, 2018/3/22, 国内.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし