

2022年5月18日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部
愛媛大学

生薬による炎症性腸疾患治療機序の解明 — 炎症性腸疾患に対する新規治療法開発への第一歩 —

慶應義塾大学医学部内科学教室（消化器）の金井隆典教授、同内視鏡センターの筋野智久専任講師、同医学部の吉松裕介特任助教らの研究グループは、愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻分子病態医学講座の今村健志教授らとの共同研究において、潰瘍性大腸炎患者における炎症抑制に有効とされる生薬「青黛（せいいたい）」が、炎症抑制性免疫細胞（制御性 T 細胞；Treg）を大腸上皮直下に誘導することを実証しました。

潰瘍性大腸炎は原因不明の慢性炎症性腸疾患で、難治の症例も少なくありません。以前同教室を中心に実施した多施設共同研究では、青黛が潰瘍性大腸炎に有効であることを実証しており、青黛の成分が腸管上皮の再生に関与している可能性が既に報告されています。本研究において、マウスおよび潰瘍性大腸炎患者において、青黛により大腸の上皮を介してこれまでに見いだされていない特徴的な遺伝子を発現する Treg が上皮直下に誘導される現象が示されました。

本研究が発展し、この Treg が上皮を修復する機序の解明に至れば、これまでの潰瘍性大腸炎治療の主体である免疫を抑制する治療とは一線を画した新規治療法につながる可能性があると考えられます。

本研究成果は 2022 年 5 月 10 日午前 11 時（米国東部時間）に国際総合学術誌である『Cell Reports』に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

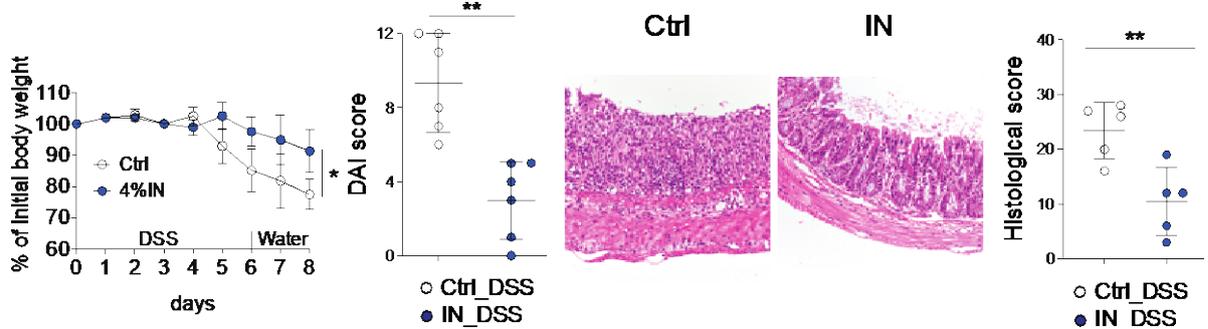
大腸は水分やミネラルの吸収を行う臓器であるとともに、腸内細菌叢や食物抗原などに対する感染防御の第一線を担っております。一方で、過剰な免疫反応は、炎症性腸疾患や食物アレルギーなどの自己免疫様疾患を引き起こします。その為、正常な大腸には過剰な免疫反応を制御する細胞集団が存在しており、その中心的な役割を担う細胞として制御性 T 細胞（regulatory T cells；Treg）が知られています。この Treg が欠損あるいは機能不全に至ると炎症性腸疾患などの発症につながります。

炎症性腸疾患の一つである潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis；UC）は、持続性・反復性の下痢・粘血便・腹痛を主症状とし再燃寛解を繰り返す原因不明の難病です。近年、生産年齢人口である若年層を中心に顕著に増加傾向にあります。UC の病態の一つとして、免疫反応の活性化が知られていることから、免疫を抑制することを主眼に置いた治療が中心となっております。しかし、いずれの治療も無効な症例や、副作用の問題で使用できない症例も少なくありません。そこで、本グループが着目したのが、中国で古くからさまざまな慢性炎症性疾患に民間療法として使用されてきた生薬である「青黛（indigo naturalis；IN）」です。多施設二重盲検ランダム化比較試験において IN が UC 患者に有効であることを示されましたが、これまで炎症が抑制される機序は不明でした。

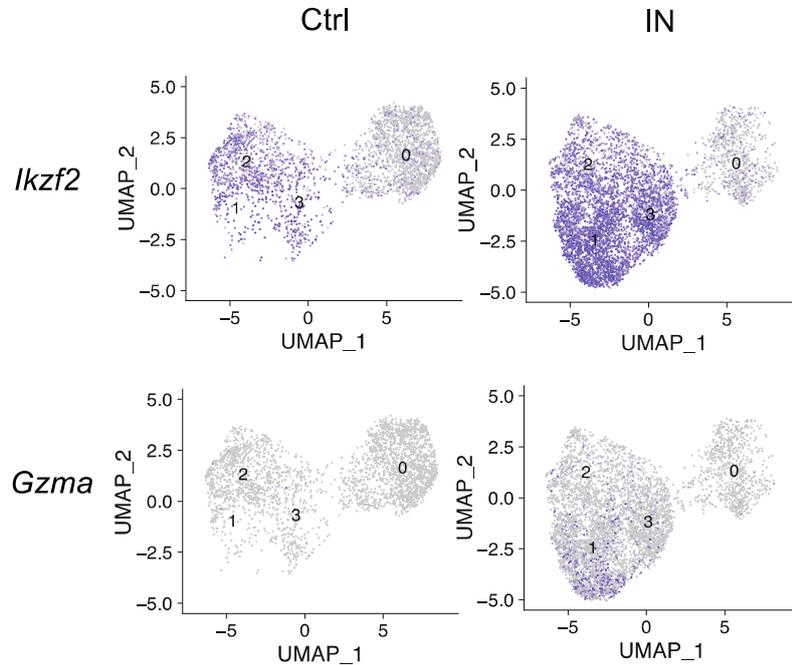
芳香族炭化水素受容体（Aryl hydrocarbon receptor（Ahr））シグナルは免疫系の恒常性維持に重要であるとされています。この Ahr に結合する物質（Ahr リガンド）は、ブロッコリーをはじめとした緑黄色野菜に含まれる成分で知られています。IN はその成分に染料として

知られるインジゴをはじめとする Ahr リガンドを多く含むことから、これまでの免疫抑制治療とは異なる機序で炎症部位に作用することが想定されました。

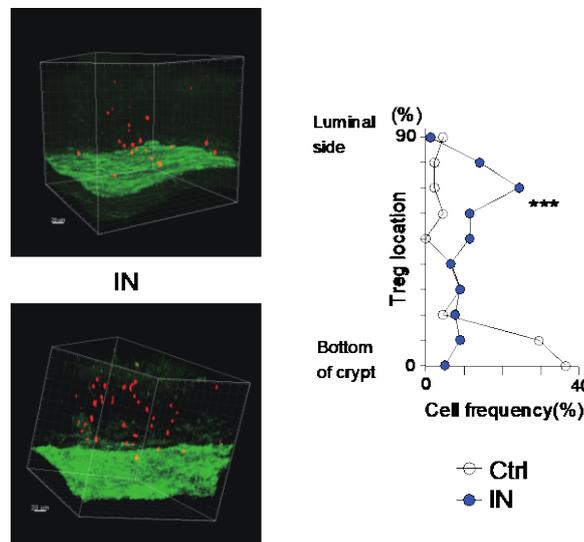
本研究では、まず、マウスにおいて、IN が腸管の炎症を抑制することを実証しました (図 1)。次に、IN は大腸に特徴的な遺伝子である *Ikzf2* (Helios) と *Gzma* を発現する Treg (IN-Treg) を増加させていることを示しました (図 2)。さらに興味深いことに、IN-Treg は大腸上皮に近い管腔側 (管の内側) に局在していました (図 3)。



【図 1】 青黛 (IN) がマウスの DSS 腸炎において腸管の炎症を抑制した



【図 2】 IN がマウスの大腸において特徴的な Treg を増加させた

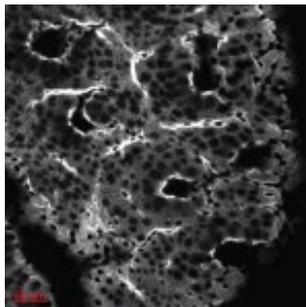


【図 3】 IN がマウスの大腸の Treg の局在を管腔側に変化させた

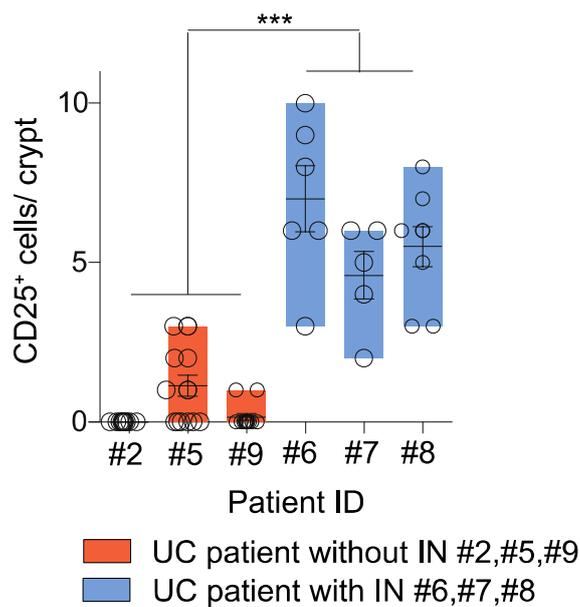
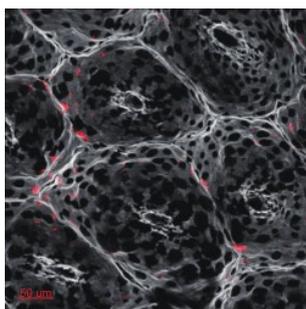
このことは IN-Treg が何らかの作用で腸管上皮に働きかけている可能性を示唆しています。実際に、潰瘍性大腸炎の症状が治まった状態（寛解期）の患者に内視鏡検査を施行し、直腸粘膜の浅い層から組織を採取しました。すると、IN 服用患者では IN 非服用患者と比較して Treg が増加していることが示されました（図 4）。このように、マウスおよびヒトにおいて、腸管上皮の直下にある炎症抑制細胞を IN が誘導することがわかりました。

さらにこの作用は、IN が腸管上皮細胞を通じて引き起こしていることを見出しました。実際に腸管上皮特異的に Ahr シグナルが入らないマウス (Ahr^{ΔEC}) を使用すると効果がキャンセルされることを見出しました（図 5）。

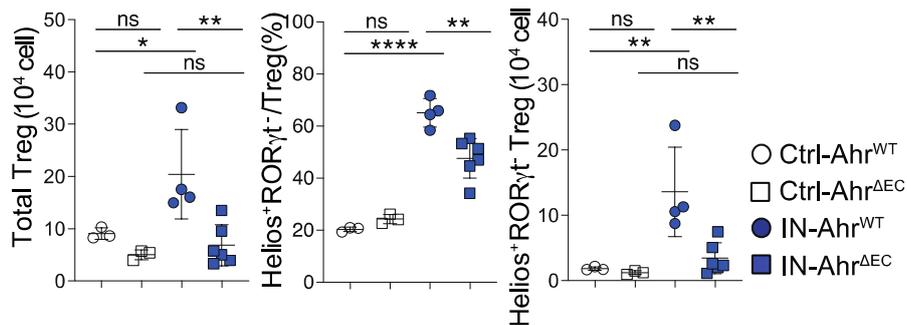
UC patient without IN



UC patient with IN



【図 4】 IN がヒトの大腸の Treg を増加させた



【図 5】 IN が腸管上皮の Ahr を介して Treg を増加させていた

このことから、これまで作用機序が不明であった IN が、マウスおよびヒトにおいて、大腸の上皮 Ahr シグナルを介して特徴的な遺伝子を発現する Treg を上皮直下に誘導することにより炎症を抑制することが示されました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究は、炎症性腸疾患における生薬「青黛」の有効性についてのメカニズムの詳細を解析したものです。これまでに潰瘍性大腸炎治療において、Treg を移入することで大腸の炎症抑制を図る系は国内外において多くチャレンジされてきましたが、特定の組織に集中させることができず実用化されていません。いまだ、青黛の中のどの成分がこのような作用を起こしているかは不明瞭です。また、青黛は長期服用により重篤な副作用が報告されています。

今後、青黛による Treg を介した上皮組織修復促進メカニズムを解明し、同メカニズム内の因子について解析することができれば青黛治療におけるバイオマーカーを見出せる可能性もあり、また、作用成分を同定することができれば、自己の体内で Treg を炎症部位に誘導し炎症を沈める治療が可能となります。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 (JP 17K19668, JP 17H05082, JP 19K22624, JP 20H03665, JP 21K18272, JP 21K07084, JP 19K08402, JP 21H02905, JP 20H00536, JP 17H06175, JP21H05044)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「脂肪酸摂取モデルを使用した炎症性腸疾患の病態解明」、革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明 研究開発領域「腸内細菌-上皮細胞相互作用から読み解く疾患発症メカニズムの解明」、革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発 研究開発領域 「自律神経左右非対称が創造する脳腸相関の統合的理解と電気刺激療法研究開発」、革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ 全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明 研究開発領域「T 細胞の老化、疲弊による生体機能不全とその解除方法の開発」、ムーンショット型研究開発事業「炎症誘発細胞除去による 100 歳を目指した健康寿命延伸医療の実現」、公益財団法人ヤクルト・バイオサイエンス研究財団、慶應義塾医学振興基金 (坂口光洋記念講座)、福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人持田記念医学薬学振興財団、GSK ジャパン研究助成、JKiC 学術開発プロジェクト、公益財団法人三菱財団、公益財団法人高松宮妃癌研究基金、公益財団法人安田記念医学財団からの支援を受けて行われました。

4. 論文

英文タイトル : Aryl hydrocarbon receptor signals in epithelial cells govern the recruitment and location of Helios⁺ Tregs in the gut.

タイトル和訳 : 上皮細胞の Aryl hydrocarbon receptor シグナルによる Helios 陽性 Treg の腸管内誘導および局在変化

著者名 : 吉松裕介、筋野智久、宮本健太郎、原田洋輔、種本俊、大野恵子、梅田智子、吉田康祐、寺谷俊昭、鈴木貴博、三上洋平、中本伸宏、佐々木伸雄、高林馨、細江直樹、緒方晴彦、澤田和明、今村健志、吉村昭彦、金井隆典

掲載誌 : Cell Reports

DOI : 10.1016/j.celrep.2022.110773

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、愛媛番町記者クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 内科学教室 (消化器)
特任助教 吉松 裕介 (よしまつ ゆうすけ)
TEL : 03-5363-3790 FAX : 03-3353-6247
<http://www.keio-med.jp/gastro/index.html>

愛媛大学大学院医学系研究科医学専攻 分子病態医学講座
教授 今村 健志 (いまむら たけし)
TEL : 089-960-5045 FAX : 089-960-5052 E-mail : timamura-ind@umin.ac.jp
<https://www.m.ehime-u.ac.jp/school/imaging>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>

愛媛大学医学部総務課企画・広報チーム：達川

〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454

TEL：089-960-5943 FAX：089-960-5131 E-mail：mekoho@stu.ehime-u.ac.jp

<https://www.hsp.ehime-u.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は【本リリースの配信元】までご連絡ください。