

研究種目：基盤研究 (B)
研究期間：2007～2010
課題番号：19390194
研究課題名 (和文) 微生物認識機構・エフェクター分子産生の制御による炎症性腸疾患治療法の開発
研究課題名 (英文) A new system of bacterial recognition and the development of a novel treatment for inflammatory bowel disease using new effective molecules
研究代表者
高後 裕 (Kohgo Yutaka)
旭川医科大学内科学講座・医学部・教授
研究者番号：10133183

研究代表者の専門分野：消化器病学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学
キーワード：炎症性腸疾, 自然免疫, Human defensin, Competence and sporulation factor, OCTN, バシラス菌, 乳酸菌

1. 研究計画の概要

(1)腸管上皮の微生物認識機構の解析、
(2)Paneth 細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生、分泌機構の解析、
(3)抗菌物質による抗炎症作用の検証、の 3 項目について研究を行ってきた。

2. 研究の進捗状況

(1)腸管上皮の微生物認識機構の解析

TLRs と異なる微生物認識機構として、細胞膜トランスポーターの OCTNs による菌由来活性物質の輸送機構が存在すること、OCTNs で取り込まれたバシラス菌由来の活性物質(competence and sporulation factor; CSF)は、腸管上皮細胞の p38 MAPK や Akt 経路を活性化し細胞防御能を亢進すること (Fujiya M, 2007)、また、OCTs、OATs などの他の有機カチオン/アニオントランスポーターが腸管上皮に発現しており、菌由来物質の輸送に係わっている可能性があることを明らかにした(投稿準備中)。

(2)Paneth 細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生、分泌機構の解析
単離した陰窩における抗菌ペプチドの発現とその構造を解析した結果、クローン病患者では S-S 結合の障害による α -defensin の構造異常と殺微生物作用の低下を認めた (Tanabe, 2007)。また、 α -defensin には強い抗菌活性に加え、腸管上皮からの IL-8 産生促進作用があることを明らかにした (Ishikawa, 2010)。

(3)抗菌物質による抗炎症作用の検証

recombinant α -defensin を作成し、DSS 腸炎マウスに投与した結果、炎症の改善と生

存期間の延長が得られた (Ishikawa, 2010)。また、バシラス菌由来活性物質 CSF および新規芽乳酸菌 SBC8803 を DSS 腸炎マウスに注腸投与した結果、同様に炎症の改善と生存期間の延長が認められた(それぞれ投稿中)。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(1)腸管上皮の微生物認識機構の解析

新しい微生物認識機構として、細胞膜トランスポーターを介した菌由来物質の輸送システムの存在を明らかにし、この新規システムが腸管ホメオスターシス維持に重要な役割を演じていることを証明した。さらに、他のカチオン/アニオントランスポーターが腸管上皮に発現していることを明らかにし、当初の目的は概ね達成されたと考えられる。

(2)Paneth 細胞に代表されるエフェクター細胞による抗菌物質の産生、分泌機構の解析
腸細胞が産生する代表的な抗菌物質 α -defensin が強い抗菌活性を持つことに加え、炎症性サイトカイン産生を促すこと、さらにクローン病患者では、その構造異常を認めることを明らかにし、当初の目標は概ね達成されたと考えられる。

(3)抗菌物質による抗炎症作用の検証

recombinant α -defensin の作成に成功し、その抗炎症作用を明らかにした。さらにバシラス菌や新規乳酸菌が産生する活性物質にも抗炎症作用があることを証明し、当初の目標は概ね達成された。

4. 今後の研究の推進方策

最近の研究から、腸管上皮に形成されるバイオフィルム内の粘膜関連細菌が宿主の免

疫反応やホメオスターシス維持に重要な役割を演じていることが指摘され、従来の腸内細菌全体を対象とした解析では不十分であることが示された。この観点から、(1)に関してはバイオフィルム内の細菌ポピュレーション解析にて同定した粘膜関連細菌に焦点を絞り、その認識機構とIBDの成因に関する研究へと推進していく。(2)に関して、我々はTLRsを介さない抗菌ペプチドの分泌制御機構が存在することを示した(Tanabe H, 2005)。その候補として、もうひとつの細菌認識機構である細胞膜トランスポーターを介した菌由来物質の輸送システムが有力である(Fujiya M, 2007)。そこで、本研究では、当初のエフェクター細胞に絞った抗菌ペプチドの産生・分泌システムの研究から、粘膜関連細菌とその認識機構を含む広い視野から見た研究へと推進していく。(3)については、腸管由来の抗菌ペプチドを利用した腸疾患治療薬の開発を目標としていたが、これまでの研究成果から、菌由来物質にも抗炎症・腸管保護作用があることが分かった。そこで、本研究では、菌由来物質による腸炎モデルの治療効果を追加して解析することにより、宿主と細菌の両側面からみた炎症性腸疾患の新規治療法開発へと推進していく。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計7件)

1. Fujiya M, Kohgo Y. Novel perspectives in probiotic treatment: The efficacy and unveiled mechanisms of the physiological functions. Clin J Gastroenterol (in press).
 2. Ishikawa C, Tanabe H, Maemoto A, Ito T, Watari J, Kono T, Fujiya M, Ashida T, Ayabe T, Kohgo Y. Precursor Processing of Human Defensin-5 Is Essential to the Multiple Functions in vitro and in vivo. J Innate Immunity2:66-76, 2010.
 3. Tanabe H, Ayabe T, Maemoto A, Ishikawa C, Inaba Y, Sato R, Moriichi K, Okamoto K, Watari J, Kono T, Ashida T, Kohgo Y. Denatured human alpha-defensin attenuates the bactericidal activity and the stability against enzymatic digestion. Biochem Biophys Res Commun 358: 349-355, 2007.
 4. Fujiya M, Musch WM, Nakagawa Y, Hu S, Alverdy J, Kohgo Y, Schneewind O, Jabri B, Chang EB. The Bacillus subtilis quorum sensing molecule, CSF, contributes to intestinal homeostasis via OCTN2, a host cell membrane transporter. Cell Host and Microbe 1 (4): 299-308, 2007.
- 〔学会発表〕(計14件)
1. Okamoto K, Fujiya M, Nata T, Ueno N, Inaba Y, Ishikawa C, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Mizukami Y, Chang EB, Kohgo Y. Competence and Sporulation Factor Derived From Bacillus Subtilis Improves Epithelial Cell Injury in Intestinal Inflammation via Immunomodulation and Cytoprotection. DDW 2010, New Orleans, USA.
 2. Segawa S, Fujiya M, Ueno N, Kobayashi N, Ito K, Kohgo Y. Lactobacillus Brevis SBC8803 Culture Supernatant Induces Cytoprotective Small Heat Shock Protein HSP27 in Human Intestinal Epithelial CaCo2/Bbe Cells by activating the p38 MAPK Pathway and Alleviates DSS-Induced Acute Colitis in C57BL/6 Mice. DDW 2010, New Orleans, USA.
- 〔図書〕(計0件)
- 〔産業財産権〕
- 出願状況(計3件)
- 名称: 腸管保護剤
 発明者: 藤谷幹浩, 高後 裕, 上野伸展, 瀬川修一, 小林直之
 権利者: 国立大学法人旭川医科大学, サッポロビール株式会社
 種類:
 番号: 特願 2008-227537
 出願年月日: 2008. 09. 04
 国内外の別: 国内
- 名称: 腸管保護剤
 発明者: 藤谷幹浩, 高後 裕, 上野伸展, 瀬川修一, 小林直之
 権利者: 国立大学法人旭川医科大学, サッポロビール株式会社
 種類:
 番号: 特願 2010-089469
 出願年月日: 2010. 04. 08
 国内外の別: 国内
- 取得状況(計0件)
- 〔その他〕