

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 消化管の階層的粘膜支持連関システムによる粘膜防御機構の解明

東京大学・医科学研究所・特任教授 きよの ひろし  
清野 宏

研究課題番号：18H05280 研究者番号：10271032

キーワード：粘膜免疫、臓器連関、炎症性腸疾患

### 【研究の背景・目的】

腸管粘膜は、食餌性成分や腸内細菌叢の変動を感知することで組織恒常性・病態形成を調節している。今では、全身の生理的作用をも腸管環境が左右するという「Super organ」と呼ばれるほど、腸管粘膜の重要性が認識されている。腸管粘膜を起点とする炎症疾患のクローン病では、膵臓や外筋層などの消化や蠕動運動を司る粘膜外支持組織においても炎症や機能不全が報告され、これらの合併症状によって粘膜炎症がさらに亢進するという負の連関が知られる。さらに、クローン病患者のおよそ30%で、虹彩炎や関節炎、膵臓における高アミラーゼ血症や炎症反応など、本来の炎症反応の場である腸管粘膜とは離れた遠隔臓器での合併症が報告されている。しかしながら、粘膜外組織と粘膜組織との「臓器連関システム」の詳細は明らかになっていない。

本研究では申請者らのこれまでの粘膜免疫学研究成果に立脚する革新的なアプローチにより、粘膜外支持組織による粘膜監視・防御機構である「階層的粘膜支持連関システム」の分子実体を紐解き、その破綻による病態形成メカニズムと高次元の粘膜防御機構の仕組みを解明する。

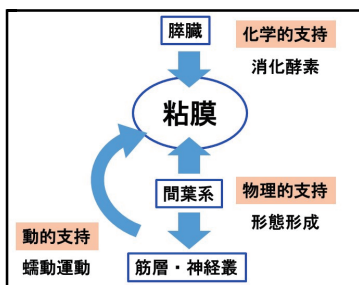


図1. 粘膜「外」組織による粘膜支持

### 【研究の方法】

本研究では、腸管粘膜での炎症疾患およびその合併症の病態形成機構の解明の基礎的基盤の構築を目標に、①「腸－膵連関」②「粘膜－間葉系連関」③「粘膜－筋連関」の3つの項目について解析を進める。

炎症性腸疾患や合併症状において、この3つの連関システムが破綻し病態形成に至ると考えられる。よって本研究課題では急性・慢性炎症を呈する炎症性腸疾患病態モデルを駆使しながら腸管をモデルとした「粘膜階層的支持連関システム」の分子実態を解明し、最終的には連関システムの統合を図る。

### 【期待される成果と意義】

本研究は、炎症性腸疾患に伴う組織恒常性の破綻をモデルとして、粘膜免疫システムに留まることなく、それを取り巻く「腸管粘膜外支持組織」との相互作用による「階層的粘膜支持連関システム」という新しい視点から生体高次複雑系の一翼を担う腸管監視・防御機構を明らかにする取り組みである。学術的にも非常に貢献度が高く、「支持組織学」という新たな学術分野の創出に繋がる可能性が期待できる。さらに、得られた研究成果は「階層的粘膜支持連関システム」を標的とした炎症性疾患ならびにその合併症に対する画期的な予防・治療法の開発に繋がる応用的基盤となる。



図2. 腸管階層的粘膜支持連関システムの実証と慢性腸炎合併症に対する創薬基盤の構築

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kurashima Y and Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Ann Rev Immunol.* 35:119-147. 2017.
2. Goto Y, Uematsu S and Kiyono H. Epithelial glycosylation is a key immunological event for gut homeostasis and inflammation. *Nature Immunol.* 17(11):1244-1251. 2016.

### 【研究期間と研究経費】

平成30年度－34年度  
147,200千円

### 【ホームページ等】

[http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/enmen/index\\_j.htm](http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/enmen/index_j.htm)  
<http://www.m.chiba-u.jp/class/innovativemed/index.html>