

ID No.	1022
研究課題名	炎症性腸疾患の治療薬探索に有用な腸オルガノイド・免疫細胞共培養モデルの開発
研究代表者	井原 聡三郎 (朝日生命成人病研究所・消化器内科医員)
研究組織	
受入教員	平田 喜裕 (東京大学医科学研究所・准教授)
研究分担者	崎谷 康祐 (朝日生命成人病研究所・研究員) 山下 綾 (朝日生命成人病研究所・研究員) 名富 久義 (東京大学医科学研究所・大学院生) 栗原 由佳 (東京大学医科学研究所・大学院生)
研究報告書	
<p>2018年度は当初(新規申請時)の研究計画通り進捗した。野生型マウス由来の小腸オルガノイドと CDH1 遺伝子欠損マウス由来の樹状細胞を共培養することで、CDH1 遺伝子がコードする細胞間接着分子 E カドヘリンが腸管オルガノイドの分化異常を強く誘導することを明らかにし、E カドヘリンの中和抗体が腸管オルガノイドの分化異常や腸炎を改善させることを明らかにした。(業績 1)。2019年度は、IL10 遺伝子欠損マウスモデルを用いて腸管恒常性を制御する薬剤シグナルの検討を行った。nAChR 刺激薬である PNU120596 および Nicotine の投与により IL10 遺伝子欠損マウスの腸炎が軽減した。また腸管オルガノイドと IL10 遺伝子欠損マウスの腸管粘膜固有層単核球の共培養により分化障害が惹起され、この変化は Nicotine の投与により軽減した。IL10 共培養とオルガノイドモデルに a7nAChR 遺伝子欠損マウスを応用して解析したところ、樹状細胞の a7nAChR 欠損によって Nicotine 投与による分化障害抑制効果がキャンセルされ、一方腸管オルガノイドの a7nAChR 欠損では抑制効果を認めた。これらの結果から樹状細胞の nAChR が腸炎抑制シグナルを有すると考えられた。</p> <p>【本共同研究で得られた研究成果】</p> <p>医科学研究所が有する最先端の高度な研究設備を利用することで、より質の高い研究結果が得られた。具体的には、ニコンイメージングラボの共焦点顕微鏡を用いて共培養系のタイムラプス観察を行った。その結果、免疫細胞と腸管オルガノイド間の直接的な相互作用をより詳細に観察することができ、nAChR に着目した研究への契機となった。そのほか、マルチカラーフローサイトメトリーを用いた免疫細胞の細胞表面マーカーの詳細な解析を行った。</p>	