



腸炎における腸間膜脂肪の関与を解明 — 腸間膜脂肪がクローン病治療の標的となる可能性を提示 —

1. 発表者：

高橋 裕（日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 研究員）
佐藤 慎太郎（東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野 客員准教授）
清野 宏（東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 初代マウス小腸オルガノイド（注1），iPS細胞由来ヒト腸管オルガノイドより単層の腸管上皮細胞を構築することに成功しました。
- ◆ 作製した腸管上皮細胞と成熟脂肪細胞を共培養すると，互いに炎症反応が誘導されることを見出しました。
- ◆ この炎症反応は，NF- κ B，STAT3経路を介していることを明らかにしました。

3. 発表概要：

多くのクローン病（注2）患者において腸間膜脂肪の蓄積が見られることから，腸間膜脂肪は慢性腸炎に関与することが示唆されていましたが，具体的な検証はこれまでにほとんど行われていませんでした。日本たばこ産業株式会社の高橋裕研究員，東京大学医科学研究所の佐藤慎太郎客員准教授，清野宏教授らの共同研究グループは，3次元培養オルガノイドより構築した単層の腸管上皮細胞を成熟脂肪細胞と共培養すると，双方の細胞群に炎症反応が惹起されることを明らかにしました。さらに，この応答はNF- κ BやSTAT3の阻害剤で抑制されたことから，少なくともこれらの2つの経路を介して生じていることも判明しました。本研究成果により，腸間膜に存在する脂肪細胞が腸管上皮細胞における炎症反応の誘導に直接関与すること，さらに脂肪細胞の性質を改善するアプローチが新たなクローン病治療法に結びつく可能性が提示されました。

本研究成果は，Cell誌とLancet誌が共同運営するオープンアクセス科学誌「EBioMedicine」の2017年9月号に掲載されました。

4. 発表内容：

[研究の背景]

炎症性腸疾患の一つであるクローン病患者において，潰瘍部分の直下に高頻度で腸間膜脂肪組織の増大が観察されることは，80年以上前の古くより報告されています。さらに，増大した腸間膜脂肪組織では，炎症反応が生じていることも知られ

ています。また、肥満患者においては、腸間膜脂肪組織を含む内臓脂肪が肥大化し、腸炎を起こしやすいことが報告されています。しかし、腸間膜脂肪と腸炎のつながりを示す証拠は非常に乏しく、腸間膜脂肪の増大、炎症反応が、腸管組織の炎症にどのように繋がるのかの具体的な検証はこれまでにほとんど行われてきませんでした。

[研究内容]

東京大学医科学研究所と日本たばこ産業株式会社の共同研究チームは、まずデキストラン硫酸誘導性の慢性腸炎モデルマウスにおいて、クローン病患者のように腸間膜脂肪組織の増大および炎症反応が生じることを見出しました。次に、初代マウス小腸オルガノイドおよびヒトiPS細胞由来腸管オルガノイドより、サイトカイン応答性のある単層の腸管上皮細胞を作製しました。本細胞には、吸収上皮細胞だけでなくパネート細胞や杯細胞が存在することから、癌細胞由来の上皮であるCaco-2細胞やHT-29細胞といった株化細胞よりも生理的な性質を有していると考えられました。マウス胚性線維芽細胞より分化させた成熟脂肪細胞を上述のマウス腸管上皮細胞と共培養すると、互いの細胞において炎症誘導性の遺伝子発現が誘導され、逆に抗炎症性の遺伝子発現は抑制されました。この結果は、ヒトiPS細胞腸管オルガノイドより得た腸管上皮細胞と、初代ヒト内臓脂肪由来脂肪細胞との共培養でも同様でした。脂肪細胞分化前の細胞との共培養では炎症反応は誘導されないこと、さらに、脂肪細胞を培養した培養液を腸管上皮細胞の培養液に置換すると炎症反応が誘導される一方、逆に腸管上皮細胞の培養液を脂肪細胞の培養液に置換しても炎症反応は誘導されないことから、脂肪細胞から分泌される液性因子が炎症反応惹起の引き金になっていることが推察されました。脂肪細胞からは、遊離脂肪酸やTNF α 、IL-6といった炎症性サイトカインが産生され、これらのサイトカインはNF- κ BやSTAT3といった転写因子を活性化することで炎症反応を誘導することが知られています。そこで共培養した細胞に、NF- κ BやSTAT3の阻害剤を処理したところ、腸管上皮細胞、脂肪細胞ともに、炎症反応が抑制されました。すなわち、共培養により誘導された炎症反応は、NF- κ BおよびSTAT3経路を介して起こっていることが明らかとなりました。

[社会的意義]

本研究により、脂肪細胞からの炎症シグナルが腸管上皮細胞に直接的に伝達され得ることが明らかとなりました。腸間膜脂肪の異常はクローン病の発症時より起こると考えられており、本研究で得られた知見は、脂肪細胞で生じる炎症反応がクローン病発症ないしは増悪化の一因となり得ることを示しています。また、腸間膜脂肪の性質を改善するようなアプローチが、新たなクローン病の治療法につながる可能性も示されました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「EBioMedicine」（9月号オンライン掲載）

論文タイトル：「Reciprocal Inflammatory Signaling Between Intestinal Epithelial Cells and Adipocytes in the Absence of Immune Cells」

著者：高橋裕，佐藤慎太郎，倉島洋介，頼貞儀，大津真，林三樹夫，山口尚之，清野宏

DOI番号：10.1016/j.ebiom.2017.07.027

URL： [http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30302-X/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30302-X/fulltext)

6. 問い合わせ先：

東京大学医科学研究所 炎症免疫学分野

教授 清野 宏（きよの ひろし）

TEL: 03-5449-5271

FAX: 03-5449-5411

E-mail: kiyono@ims.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1） オルガノイド

臓器特異的幹細胞およびその幹細胞から分化した細胞群を含む細胞塊。脳や腎臓，脾臓など，様々な臓器特異的なオルガノイドが報告されており，mini-organとも呼ばれる。小腸オルガノイドには，小腸上皮幹細胞以外に，吸収上皮細胞，パネート細胞，杯細胞，腸内分泌細胞が含まれる。

（注2） クローン病

原因不明な炎症性腸疾患の一つ。炎症性病変は口腔から肛門までの全消化管に生じうるが，特に回腸と大腸に好発する。抗TNF α 製剤等の治療薬は上市されているが，根本的な治療薬は未だ存在せず，発症機構の解明や治療法の開発が望まれている。

8. 添付資料：

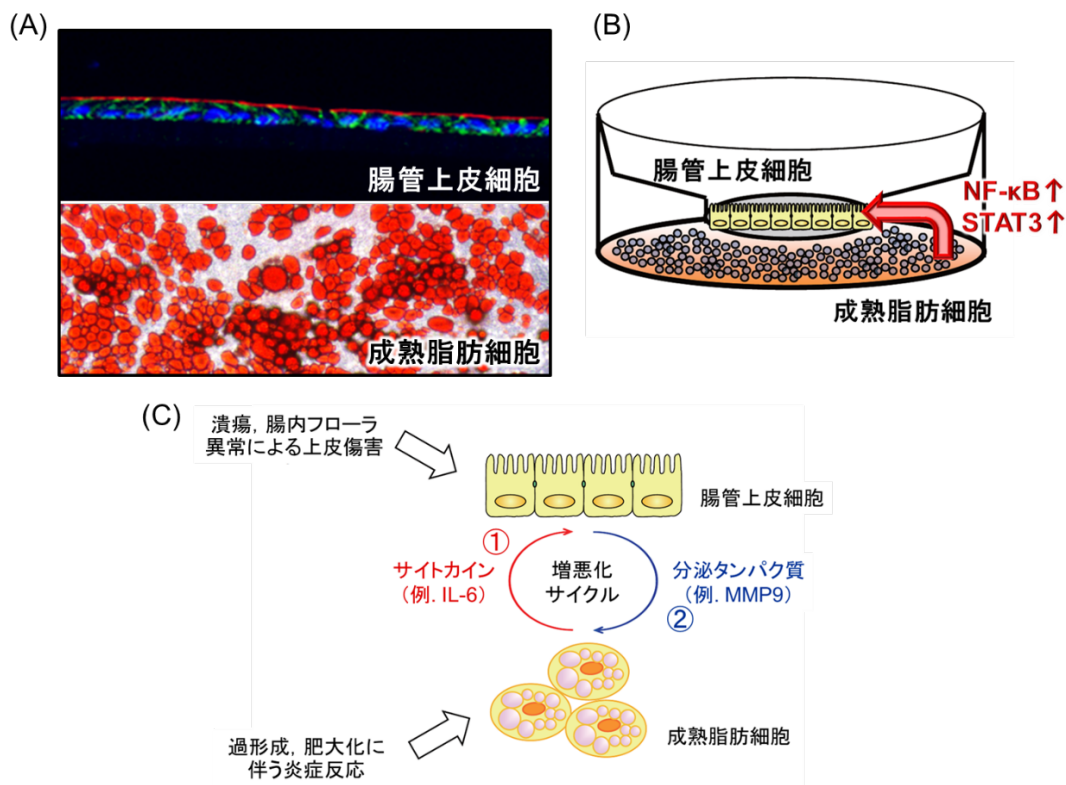


図. 腸管上皮細胞と成熟脂肪細胞との共培養

(A) オルガノイドより構築した腸管上皮細胞（青：核，赤：Villin1；腸上皮マーカー，緑：E-カドヘリン；接着結合マーカー）および胚性線維芽細胞より分化させた成熟脂肪細胞（赤：脂肪滴）。(B) Transwellを用いた共培養システムの概略図。成熟脂肪細胞からのシグナルを受け，腸管上皮細胞でNF-κBやSTAT3が活性化する。(C) 腸管上皮細胞と成熟脂肪細胞により惹起される炎症反応の概要。腸管上皮細胞、成熟脂肪細胞の培養上清をそれぞれ置換した実験から、炎症反応の最初の引き金を引くのは成熟脂肪細胞側であることが考えられる（①）。続いて，炎症反応を起こした腸管上皮細胞から分泌される液性因子により脂肪細胞に炎症反応が誘導される（②）。このサイクルはフィードフォワードに進行すると考えられる。