

研究実施責任者	プロジェクト名	期間	配分額(円)
健康栄養学部・講師 竹井 悠一郎	炎症性腸疾患の新規治療法確立を目指した基礎的研究	R2	464,000
研究概要			
<p>元来、炎症性腸疾患（IBD）は欧米諸国の疾患とされていたが、近年、日本においても 20 代 30 代の若年層の発症率が急増している。令和元年度の難治性疾患等政策研究事業・難治性炎症性腸管障害に関する調査研究の報告では、IBD の代表的疾患である潰瘍性大腸炎やクローン病の罹患者数は、潰瘍性大腸炎で約 22 万人、クローン病で約 7 万人を超すとされている。これらの IBD の発症機序は十分に解明されておらず、投薬や栄養管理といった内科療法の目的は症状（炎症）のコントロールであり、根治させる治療法は確立されていない。そのため、寛解と再燃を繰り返し、長期にわたる治療が強いられるのが現状である。</p> <p>免疫応答細胞である単球/マクロファージを前駆細胞とする破骨細胞は、種々の分解酵素や酸を多量に産生・分泌し、硬組織である骨を分解し得る、組織破壊に特化した細胞である。従来、この破骨細胞は骨組織にしか存在しないと考えられていたが、われわれは破骨細胞に極めて類似した細胞（OCLC）が骨外軟組織である動脈に発現し、その OCLC が血管組織を破壊し、動脈瘤を発症・進展させることを明らかにした。また、骨外組織である動脈での OCLC の発現には、本来、骨組織で行われる機序とは異なった条件、すなわち、局所的な炎症（TNF<math>\alpha</math>）と異所性石灰化（Ca 沈着）の 2 つの条件が重なり合うことが重要であることを見出した（Takei Y, et al., <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol.</i> 2016;36(9): 1962-1971.）。このことから、ある病的な条件が揃えば、たとえ骨外組織であれ、OCLC が発現し、その高い組織破壊能によって組織の恒常性が破綻し、疾患を誘発するのではないかと推測し、血管以外の軟組織およびその関連疾患の探索に着手した。</p> <p>食物を含め、体外の物質に触れる機会の多い腸管は免疫システムが発達しており、腸管粘膜には無数の免疫応答細胞が存在している。先行研究から、炎症が OCLC 形成のスイッチングの一端を担うことが明らかになっているため、IBD 患者の腸管組織に OCLC が存在し、腸管組織の恒常性破綻に関与していると推測した。本プロジェクトでは、共同研究者の高知医療センター医師と連携し、手術により摘出した UC や CD、大腸憩室炎患者の腸検体を入手し、腸管組織に OCLC が存在するのかを証明した。</p>			

## 研究成果

入手した検体は、S状結腸憩室炎10検体、虫垂炎4検体、潰瘍性大腸炎1検体、大腸型クローン病1検体の計16検体であった。凍結切片を作製し、典型的な破骨細胞マーカーである酒石酸耐性酸性ホスファターゼ（TRAP）による染色を行った結果、S状結腸憩室炎10検体のうち5検体から、虫垂炎4検体のうち1検体から、潰瘍性大腸炎1検体からTRAP陽性反応が確認された

（右図）。特に、急性疾患よりも慢性疾患の検体で多く確認された。クローン病の検体からは陽性反応は確認されなかったが、検体が1検体のみであったため、今後、追加検討が必要である。

また、現在はIBDモデルマウスを作製し、IBDとOCLCとの関連について研究を実施している。（プロジェクト期間外ではあるが、継続した研究の成果により、OCLCがIBDを誘発し得ることが示唆されている。さらなる解析を継続中である。）



図 S状結腸憩室炎におけるOCLCs  
腸管粘膜固有層に強いTRAP陽性反応が多数確認された（赤矢印）。

## 成果物等

### <学会発表>

- ・第54回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会／第7回日本栄養改善学会四国支部学術総会合同大会 口頭発表（オンライン）（2021年10月31日）  
掛水花音、加島陽菜、新垣翼、隅田有公子、稲田涼、十萬敬子、澁谷祐一、福井康雄、竹井悠一郎. 『炎症性腸疾患の新規治療法開発を目指して ～ヒト検体の解析～』
- ・第2回 日本医学会連合 Rising Star リトリート 示説発表（2023年3月5～6日，兵庫）  
竹井悠一郎（日本栄養・食糧学会代表）. 『骨外軟組織に発現する破骨細胞様細胞の臓器障害への関与』