

研究成果報告書の概要

講座等名	内科学第三講座	事業推進者名	岡崎 和一
所属部門	がん部門		
分担研究課題	分子イメージングによる炎症性および腫瘍性消化器病変のバイオマーカー探索		
キーワード	分子イメージング、幹細胞 粘膜再生 腫瘍 炎症性腸疾患 自己免疫性膵炎		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	14 名		
<p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）</p> <ol style="list-style-type: none"> 炎症性消化器疾患における病態解析とバイオマーカー探索：西尾彰功（准教授）、内田一茂（准教授）、池浦司（講師）安藤祐吾（講師）、富山 尚（助教）、大学院生：柳川雅人、松井芙美 消化管・膵・肝再生における幹細胞の探索と粘膜再生・発癌メカニズムの解析：福井寿朗（講師）、山口隆志（助教）大学院生：谷村雄志、津久田論、諏訪兼彦、榊田昌隆、中丸光 			
<p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）</p> <ol style="list-style-type: none"> 炎症性消化器疾患における病態解析とバイオマーカー探索： IgG4 関連自己免疫性膵炎（AIP）を中心とした IgG4 関連疾患の免疫担当細胞サブセットにおける各 TLR の発現と IgG4 陽性細胞、血中サイトカインの解析を行い、AIP では TLR7 陽性 M2 マクロファージ、TLR2,4 陽性好塩基球が有意に浸潤するとともに、各 TLR リガンドで刺激すると膵炎や唾液腺の発症を認めた。これらから自然免疫系の異常が病態に関与するとともに、重症例では IL-6 が高値であり、疾患重症度のバイオマーカーになる可能性が示唆された。 消化管・膵・肝再生における幹細胞の探索と粘膜再生・発癌メカニズムの解析： 最新の幹細胞、細胞周期研究の知見や、各消化器疾患モデルマウスの知見を応用することにより、消化管粘膜上皮・膵における有用な新規組織幹細胞マーカーとしてリンカー部スレオニンリン酸化 Smad2/3 蛋白（pSmad2/3L-Thr）を同定した。正常マウス小腸・大腸粘膜や DSS 起因性大腸炎モデル、IL-10 ノックアウトマウス大腸炎・化学自然免疫系の関与を検討するために、発癌大腸癌モデル・セルレイン膵炎といったモデルを作製し、pSmad2/3L-Thr と Ki-67 の蛍光二重免疫染色法にて同様に組織幹細胞を検出し、組織上皮幹細胞のマーカーとして利用できることを確認した。特に DSS 起因性大腸炎モデル・セルレイン膵炎については pSmad2/3L-Thr 強陽性細胞を粘膜障害・再生の経過とともに経時的に確認し、活動性病変部では pSmad2/3L-Thr 強陽性幹細胞はほぼ消失しており、再生治癒状況が進行するにつれ消化管では粘膜基底部分膵では tubular complex における pSmad2/3L-Thr 強陽性幹細胞は著明に増加していた。消化管粘膜には二種類（slow- or rapid-cycling）存在するとされる組織幹細胞のうち、slow-cycling stem cell の特徴に合致すると考えられた。IL-10 ノックアウトマウス大腸炎・大腸癌モデルにおいては pSmad2/3L-Thr 強陽性細胞の分布を腸炎部、癌部にて観察したが、粘膜が過形成となる腸炎部では pSmad2/3L-Thr 強陽性細胞が著増していたが、癌部と思われた病変部では pSmad2/3L-Thr 強陽性細胞はほとんど発現していなかった。内視鏡的に摘出された組織標本（正常消化管粘膜組織や各消化管腫瘍組織）を利用して、同様に pSmad2/3L-Thr 強陽性細胞を検出する実験により、腫瘍部、脈管浸潤部において pSmad2/3L-Thr 強陽性細胞が散在性に認められた。さらに大腸炎より発生する大腸癌では、これらの異常は粘膜の上部 1/3 より発生する頻度が高く、炎症性腸炎の発がんの発症機序の解明に役立つ可能性がある。 			