



令和4年11月18日

報道機関 各位

熊本大学
神奈川県立産業技術総合研究所

腸内細菌の流入を探知して腸管修復を促進する 造血応答を発見

(ポイント)

本研究によって、次の3点が明らかになりました。

- 急性腸炎が起こると、骨髄に存在する造血幹細胞など未熟な造血細胞が活性化して増殖すること。
- 一部の造血細胞は炎症の場である腸管リンパ節^{*1}に移動して、腸管組織の修復を行う細胞へと分化すること。
- これらの造血応答は、腸内細菌の一つである *Bacteroides* という細菌の体内流入が引き金となって起こること。

(概要説明)

熊本大学国際先端医学研究機構（IRCMS）幹細胞ストレス研究室・滝澤仁特別招聘教授、神奈川県立産業技術総合研究所実用化実証事業腸内環境デザイングループ・福田真嗣グループリーダーらの研究グループは、大腸炎発症後の組織修復における造血応答の重要性を明らかにしました。本研究成果によって、今後、炎症性腸疾患^{*2}に対する新たな予防や治療法の開発が期待されます。

本研究成果は、令和4年10月18日に学術雑誌「EMBO J」に掲載されました。

(説明)

[背景]

造血幹細胞は骨髄に存在する幹細胞で、造血細胞（血液を作り出す能力を持つ細胞群）の一種として一生を通じて血液を産生します。最近の研究から、個体が細菌やウイルスに感染した際に、造血幹細胞が活性化して、感染と闘うために必要な細胞を多く産生することが明らかになりつつあります。一方、細菌の中でも近年の研究で注目されているのが腸管内に生息する腸内細菌です。腸内細菌叢のバランスの乱れが代謝疾患や心疾患、がんなどにも関与することが知られています。

本研究では、炎症性腸疾患の際に腸管が破壊され、腸内細菌が体内に流入していく過程で、造血幹細胞をはじめとする造血細胞がどのように反応するかについて解析を行いました。

[研究の内容]

本研究では、潰瘍性大腸炎の病態に類似した動物モデルであるDSS誘導大腸炎モデルマウスを用いて、腸管炎症が起こる過程における骨髄の造血応答を観察しました。驚くことに、腸から物理的に離れた骨髄でも何らかの刺激に反応して造血細胞が急激に活性化していることが分かりました(図)。また、一部の造血細胞は血管を通じて、普段はほとんど存在しない腸管近くのリンパ節に移動していました。さらに、そこで造血細胞が腸管組織の修復を促進する特殊な細胞へと分化していることが確認され、炎症後の組織修復が行われていることを突き止めました。実際、分化した組織修復細胞を除去すると腸炎が悪化し、反対に修復細胞を移植すると、腸炎が改善しました。これら一連の反応は、腸内細菌の一つである*Bacteroides* (バクテロイデス) というグラム陰性桿菌が、腸炎による組織破壊に伴って体内に流入することで起こることも明らかになりました。

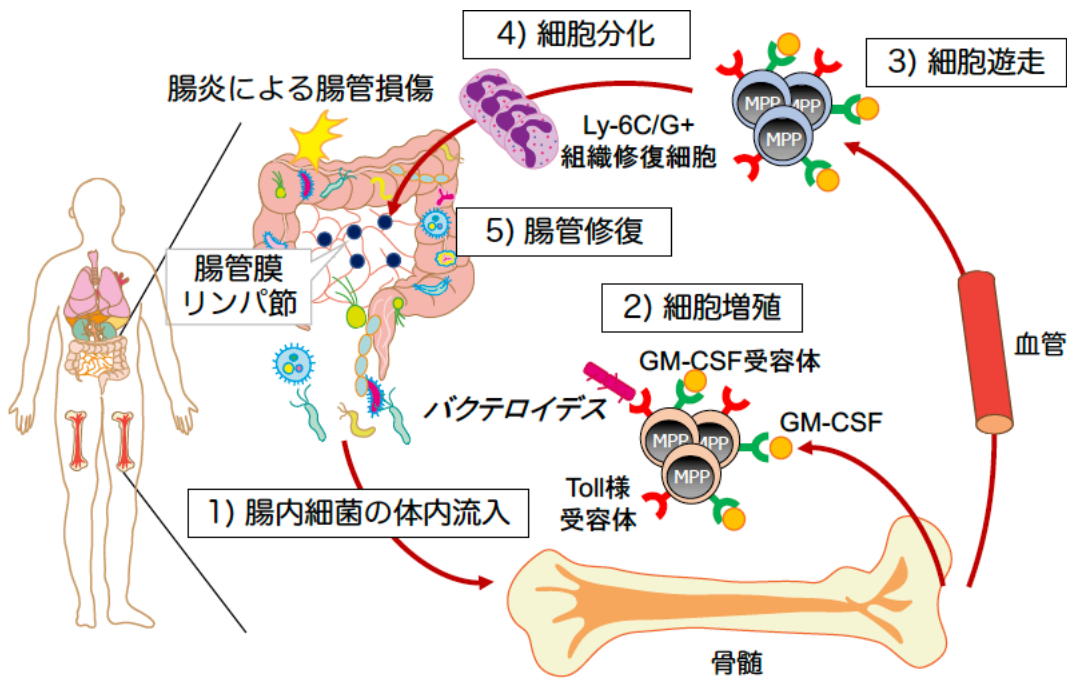


図 腸炎後の造血応答と腸管修復制御

腸炎が起こる際、腸内細菌が体内に流入し骨髄の造血を活性化する。その際、特に*Bacteroides* (バクテロイデス) というグラム陰性桿菌が未熟な造血細胞である多能性前駆細胞(MPP)を直接刺激し、その増殖と細胞遊走を誘導する。MPPは血管を通じて炎症の場である腸管膜リンパ節に到達し、腸管修復を行うLy6C/G+細胞へと分化し、組織修復を促進する。

[成果]

本研究成果は、炎症性腸疾患で苦しむ患者の方に対して、新たな予防や治療法の可能性を示唆するものです。炎症性腸疾患の患者では*Bacteroides*が減

少していることが知られているので、例えば、腸内細菌叢移植療法により患者腸内の*Bacteroides*を増やすことで寛解維持に寄与したり、組織修復細胞を移植することで腸炎を抑えて寛解導入したりすることが期待されます。

[展開]

今後は、造血細胞がどのように腸管組織を修復する細胞へと分化するのか、また分化した組織修復細胞がどのような機能を果たして組織修復に関与しているのかについて明らかにすべく、詳細な解析に取り組む予定です。

[用語解説]

※1 リンパ節：体のほとんどの部分に存在し、免疫細胞が免疫反応を行う場所。

※2 炎症性腸疾患：炎症性腸疾患はクローン病や潰瘍性大腸炎の総称であり、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる疾患で、主な症状は下痢や腹痛です。難病指定されており、日本の患者数はおよそ30万人と見積もられています。

(論文情報)

論文名：

Hematopoietic stem and progenitor cells integrate microbial signals to promote post-inflammation gut tissue repair

著者：

Maiko Sezaki, Yoshikazu Hayashi, Gaku Nakato, Yuxin Wang, Sayuri Nakata, Subinoy Biswas, Tatsuya Morishima, Md Fakruddin1, Jieun Moon, Soyeon Ahn, Pilhan Kim, Yuji Miyamoto, Hideo Baba, Shinji Fukuda, and Hitoshi Takizawa

掲載誌：EMBO Journal

doi：<http://doi.org/10.15252/embj.2022110712>

URL：<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/embj.2022110712>

【お問い合わせ先】

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS)

担当：坂井・渡辺

電話：096-373-6848

E-mail：ircms@jimu.kumamoto-u.ac.jp

地方独立行政法人

神奈川県立産業技術総合研究所

研究開発部 地域イノベーション推進課

担当：雨森・高橋

電話：044-819-2031

E-mail：rep-kenkyu@kistec.jp