

炎症性腸疾患の病態解明および治療薬開発へ向けての機能ゲノム解析

●油谷 浩幸¹⁾ ◆松橋 信行²⁾ ◆中島 淳³⁾

1) 東京大学先端科学技術研究センター 2) 東京大学医学部附属病院消化器内科 3) 横浜市立大学医学部消化器内科

〈研究の目的と進め方〉

近年進歩した機能ゲノム解析手法を用いてヒト炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の原因遺伝子を探索し、異常を来している代謝経路を解明することにより、創薬標的となる分子を同定することを目的とする。

具体的には、1) ヒト炎症性腸疾患組織あるいは腸上皮細胞における遺伝子発現プロファイルを用いてDNAチップ技術を用いて解析する。2) 炎症性腸疾患に対して有効性が示唆されているPPAR γ (Peroxisome proliferator activator receptor γ) リガンドの作用機序を解明するため、実験的マウス腸炎モデルにおいての網羅的遺伝子発現解析を行う。

〈研究開始時の研究計画〉

1. 炎症性腸疾患における遺伝子発現解析

ヒト炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）の組織、とりわけ初期病変を採取し、DNAチップを用いて遺伝子発現プロファイルを解析する。ヒト自己免疫疾患の中で初期病変を内視鏡下で生検できる利点を生かすべく、初期病変に特異的に発現する遺伝子を探索する。

2. マウス腸炎モデルにおける遺伝子発現解析

PPAR γ リガンドが虚血再灌流腸管障害モデルマウスに対して傷害抑制作用を示すことから、投与前後における発現プロファイルの遺伝子発現変動を網羅的に解析する。PPAR γ ノックアウトマウスを用いてNF- κ B経路のいずれに作用するのか、NF- κ B以外の転写因子の関与、異なるPPAR γ リガンドによる作用の違いについても検討する。

3. 腸管上皮細胞における解析

腸管上皮細胞あるいは腸上皮の形質を保持した大腸癌由来の培養細胞を用いてモデル系を構築する。低酸素・再酸素下での培養条件下における誘導遺伝子について検討する。

〈研究期間の成果〉

1. 炎症性腸疾患における発現解析

インフォームドコンセントの下に患者試料の採取を行った。

2. マウス腸炎モデルにおける遺伝子発現解析

PPAR γ リガンド投与/非投与腸炎マウスでのサイトカインプロファイルの解析、タイムコースを追ったプロファイリングをおこなった。

DSS (Dextran Sodium Sulfate) 腸炎モデルマウスにおける遺伝子発現プロファイリングを行い、約12,000個の遺伝子発現プロファイリングデータの中でサイトカイン関連遺伝子においてPPAR γ リガンド投与によりTh1サイトカインIFN γ , IL-2, TNF α などの発現が低下し、逆にTh2サイトカインIL-10, IL-4などの発現が著増していることを認めた。この結果は炎症性腸疾患の治療を考えた際に極めて重要な知見である。

3. 腸管上皮細胞における解析

大腸がん細胞T84を用いて低酸素下でのアポトーシス

に対するPPAR γ リガンド投与の与える作用について検討した

〈国内外での成果の位置づけ〉

- ・炎症性腸疾患の病態解明に遺伝子発現の網羅的解析手法を用いたのは国内外で初めての試みであり、当該学会などでは注目を集めた。
- ・PPAR γ リガンドが炎症成長疾患の治療に有用であるとする本研究の成果をヒトへ応用する試みが米国で行われた。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

初期病変が微小な病変であることから、再現性高くプロファイリングを行う技術開発が必要とされた。

ヒト組織検体の採取に時間がかかったことから、次年度以降に解析を行うこととした。なお、2001年度からは代表研究者を共同研究者である中島に交代して研究を継続した。

〈今後の課題〉

モデル動物の知見から、疾患に関与する遺伝子の制御に基づく新規治療法を開発する。

マウス腸炎モデルで認められた発現変動する遺伝子について、ヒト炎症性腸疾患患者組織検体を用いて確認する。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1) 論文

1. Nakajima A, Wada K, Katayama K, Saubermann L, Osawa E, Nagase H, Ueno N, Matsushashi N, Aburatani H. Gene expression profile after peroxisome proliferator activator receptor-gamma ligand administration in dextran sodium sulfate mice. *J Gastroenterol.* 37 Suppl 14:62-6. 2002
2. Saubermann LJ, Nakajima A, Wada K, Zhao S, Terauchi Y, Kadowaki T, Aburatani H, Matsushashi N, Nagai R, Blumberg RS. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist ligands stimulate a Th2 cytokine response and prevent acute colitis. *INFLAMMATORY BOWEL DISEASES* 8: (5) 330-339. 2002
3. Matsushashi N, Watanabe K, Kanamori H, Ohnishi S, Omata M. PPARgamma agonists for intestinal ischaemia. *Lancet.* 358(9275):75-6. 2001