

免疫細胞を介した炎症記憶現象メカニズムの解明

谷口浩二

北海道大学 大学院医学研究院 統合病理学教室

【研究の背景】

近年、免疫細胞や組織幹細胞が過去の感染や損傷による炎症の記憶を持っていて、この記憶により次回の感染や損傷に対して速やかに応答できる「炎症記憶」という現象が皮膚で報告され注目されている。組織傷害により引き起こされた炎症が炎症性サイトカインや増殖因子を介して多くのシグナル伝達経路・転写因子を活性化し、組織修復・再生を促進するが、「炎症記憶」のメカニズムの1つとして炎症性サイトカインによるエピゲノム変化が想定されている。

腸などの他の臓器において皮膚と同様の炎症記憶現象があるかはまだ検討されていないが、腸上皮細胞は組織傷害を感知する事ができ、腸においても炎症刺激による記憶がある可能性が高いと考えた。

【目 的】

近年、皮膚において炎症が記憶され、創傷治癒が促進されることが報告された。今回の研究においては、免疫細胞や上皮幹細胞を中心とした腸の炎症記憶の重要性とその分子メカニズムを明らかにする事を目的とする。

【方 法】

1. マウス腸炎モデルにおける炎症記憶の検討
 - ・野生型マウスや免疫不全マウス、マクロファージを除去したマウスを用いて腸炎を誘導し、回復後に2回目の腸炎を誘導する。1回目と2回目腸炎サンプルの比較解析を組織学的解析など様々な解析手法で行う。
2. 免疫細胞と腸オルガノイドを用いた炎症記憶の検討
 - ・炎症刺激前後のマクロファージなどの免疫細胞や腸オルガノイドの遺伝子発現解析などを行う。さらに免疫細胞と腸オルガノイドの共培養系において、共培養前後での遺伝子発現解析などを行う。

【結 果】

1. マウス腸炎モデルにおける炎症記憶の検討
 - ・野生型マウスに腸炎を誘導して解析を行った結果、炎症記憶現象を確認した。さらに免疫不全マウスやマクロファージを除去したマウスを用いて腸炎を誘導し、同様の解析を行っている。
2. 免疫細胞と腸オルガノイドを用いた炎症記憶の検討
 - ・炎症刺激前後のマクロファージなどの免疫細胞や腸オルガノイドの遺伝子発現解析を行った。現在、共培養系での検討を行っている。

【考 察】

皮膚の上皮幹細胞における炎症記憶が報告されたが、大腸などの消化器においても免疫細胞や上皮幹細胞による炎症記憶は存在するのかどうかの検討はなされていない。今回の研究において腸における炎症記憶現象を発見した。今後は腸における炎症記憶の役割とそのメカニズムを明らかにしたいと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

もし腸の創傷治癒においても、腸管免疫細胞や腸上皮幹細胞の相互作用を介した皮膚と同様の炎症記憶現象があり、その分子メカニズムを明らかにする事ができれば、炎症性腸疾患や大腸がんの病態のより深い理解や新規予防・治療法の開発へと結びつく事が期待される。現在腸オルガノイド移植による潰瘍性大腸炎の治験が行われており、炎症記憶を誘導した腸オルガノイドや免疫細胞を使用する事で治療がより効果的になることが期待される。

【参考・引用文献】

1. Hibino S, Kawazoe T, Kasahara H, Itoh S, Ishimoto T, Sakata-Yanagimoto M, Taniguchi K. Inflammation-induced tumorigenesis and metastasis *Int J Mol Sci.* 21;22(11):5421.2021
2. Kawazoe T, Saeki H, Oki E, Oda Y, Maehara Y, Mori, M, Taniguchi K. Autocrine leukemia inhibitory factor promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via Src family kinase-dependent Yes-associated protein activation. *Mol Cancer Res.* 18(12):1876-1888. 2020
3. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 18(5):309-324. 2018
4. Taniguchi K, Moroishi T, de Jong PR, Krawczyk M, Grebbin BM, Luo H, Xu RH, Golob-Schwarzl N, Schweiger C, Wang K, Di Caro G, Feng Y, Fearon ER, Raz E, Kenner L, Farin HF, Guan KL, Haybaeck J, Datz C, Zhang K, Karin M. YAP-IL-6ST autoregulatory loop activated on APC loss controls colonic tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* ;114(7):1643-1648. 2017
5. Taniguchi K, Wu LW, Grivennikov SI, de Jong PR, Lian I, Yu FX, Wang K, Ho SB, Boland BS, Chang JT, Sandborn WJ, Hardiman G, Raz E, Maehara Y, Yoshimura A, Zucman-Rossi J, Guan KL, Karin M. A gp130-Src-YAP module links inflammation to epithelial regeneration. *Nature.* ;519(7541):57-62. 2015