

令和5年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
研究課題名	疾患感受性遺伝子の機能からみた炎症性腸疾患の新規治療法開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部内科学教室（消化器内科部門）渡邊智裕 共同研究者：医学部内科学教室（消化器内科部門）三長孝輔 医学部教育センター 朴雅美 医学部内科学教室（消化器内科部門）本庶元	

1. 研究目的・内容

炎症性腸疾患の発症には疾患感受性遺伝子と生活習慣の双方が関わりとされている。しかしながら、疾患感受性遺伝子と生活習慣のどちらが病的な因子であるのか？判明していない。疾患感受性遺伝子の存在そのものが病気を規定するのか？あるいは疾患感受性遺伝子がなくても、生活習慣の乱れのみで発症するのか？本研究ではこの重要な問いに答えていきたい。

2. 研究経過及び成果

Nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2) は腸内細菌を認識する自然免疫反応受容体である。NOD2 の機能喪失型遺伝子変異はクローン病発症の最大の危険因子である。しかしながら、クローン病関連型 NOD2 変異を生まれながらに保有しても、全ての NOD2 変異がクローン病を引き起こすわけではない。その一方でクローン病の発症には生活習慣が関わり、高脂肪食や食生活の欧米化が疾患を引き起こす。NOD2 欠損マウスはクローン病関連型 NOD2 変異と NOD2 の機能喪失という点を共有する。今年度は NOD2 欠損マウスに高脂肪食負荷を行い、dextran sodium sulfate (DSS) 腸炎に対する感受性がどのように変化するのか？解析した。以下の結果を得た。

- 1) 高脂肪食負荷はマウスの体重を普通食負荷と比べて、約 25%増加させた。
- 2) 予想に反して、高脂肪食負荷は DSS 腸炎の発症をほぼ完全に抑制した。この現象は雄の NOD2 欠損マウスに認められた。雄の NOD2 欠損マウスでは高脂肪食負荷により、DSS 腸炎を誘導しても体重減少は認めなかった。
- 3) 高脂肪食負荷により、IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインの発言は著明に減少した。この効果も雄の NOD2 欠損マウスに特異的であった。

上記の結果から、予想に反して、クローン病疾患感受性遺伝子 NOD2 に関しては、その機能喪失型遺伝子変異と高脂肪食が相乗的に腸炎を引き起こす可能性は低いと思われた。むしろ、高脂肪食は NOD2 の機能欠損を補い、腸炎の発症を防止することが示唆された。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

雄の NOD2 欠損マウスで認められた高脂肪食・肥満が腸炎を防止するというメカニズムの解明に迫るために以下の検討を行う

- 1) 他の疾患感受性遺伝子 ATG16L1 の機能喪失型変異でも同様の現象が観察されるのか? 調べる。
- 2) メカニズムについては、雄のみに限定して認められているために、性ホルモンの関係が示唆される。腸炎の発症には炎症性サイトカインと腸内細菌叢の変化が関わるため、性ホルモン・サイトカイン・腸内細菌叢について検討する。

### 4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日 (予定を含む)
Masuta Y, Minaga K, Otsuka Y, Okai N, Hara A, Masaki S, Nagai T, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. Cytokine and chemokine profiles in ulcerative colitis relapse after coronavirus disease 2019 vaccination. J Clin Biochem Nutr. 2024 Mar;74(2):127-135	雑誌	2024年3月
Okai N, Masuta Y, Otsuka Y, Hara A, Masaki S, Kamata K, Minaga K, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. Crosstalk between NOD2 and TLR2 suppresses the development of TLR2-mediated experimental colitis. J Clin Biochem Nutr. 2024 Mar;74(2):146-153.	雑誌	2024年3月
Otsuka Y, Minaga K, Kudo M, Watanabe T. Role of leucine-rich repeat kinase 2 in severe acute pancreatitis. Front Immunol. 2024 Feb 19;15:1364839.	雑誌	2024年2月