

2024年5月7日  
送付枚数 送信票含め5枚

報道機関各位

報道解禁日時：2024年5月7日（火）18時（日本時間）

## 件名： 炎症性腸疾患の治療に光明！ 山口大学の研究チームが新たな道を切り拓く

山口大学（学長：谷澤幸生）の大学院医学系研究科病態制御内科学講座（第三内科）の研究グループ（梶邑泰子診療助教、田口昭彦講師・責任著者、太田康晴教授）は、システムズ再生・病態医化学講座の清木誠教授、浅岡洋一講師、微生物学講座の柴田健輔講師らとの共同研究により、クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の治療に新たな展望をもたらす発見をしました。

クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患（IBD）は、多くの患者にとって日常生活に深刻な影響を与えています。しかし、その病因については謎が多く、治療法も限られています。そこで、研究グループでは新たなアプローチを取り入れ、生体内リズムを司る出力系時計遺伝子 E4BP4 に着目しました。マクロファージにおける E4BP4 の発現を高めることで、マウスの大腸炎の重症度を低下させることに成功しました。これにより、体内リズムの適正化が大腸炎の改善につながる可能性が示唆され、新たな治療法の開発に大きな期待が寄せられています。

本研究成果は、2024年5月7日付（ロンドン時間 午前10時）で、Communications Biology に掲載されます。詳しくは別紙をご参照ください。Communications Biology は、生物科学の全分野における高品質な論文・総説・論評を出版する英国のオープンアクセス・ジャーナル誌です。

### 【本研究に関する問い合わせ先】

山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座  
講師 田口 昭彦（たぐち あきひこ）  
電話番号：0836-22-2251  
Eメール：a.tgc@yamaguchi-u.ac.jp

### 【報道に関する問い合わせ先】

山口大学医学部総務課広報・国際係（西村）  
電話番号：0836-22-2009  
Eメール：me268@yamaguchi-u.ac.jp

発信者 国立大学法人山口大学  
総務企画部総務課広報室  
〒753-8511 山口市吉田 1677-1  
TEL 083-933-5007  
FAX 083-933-5013  
E-mail sh050@yamaguchi-u.ac.jp

報道解禁日時：2024年5月7日（火）18時（日本時間）

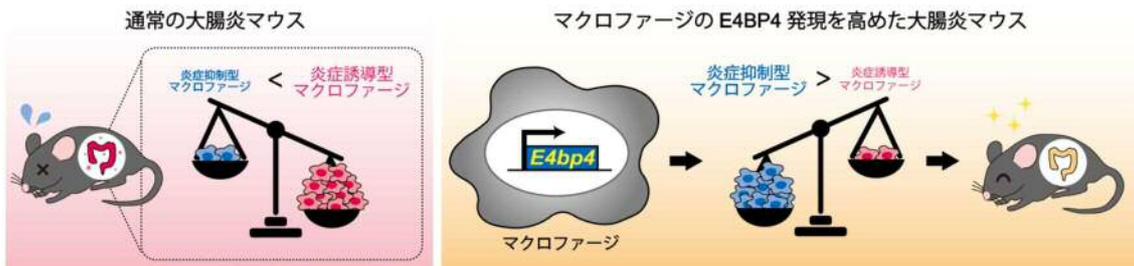
炎症細胞に存在する出力系時計遺伝子が大腸炎の改善に貢献することが明らかに

#### 【研究概要】

山口大学（学長：谷澤幸生）の大学院医学系研究科病態制御内科学講座（第三内科）の研究グループ（梶邑泰子診療助教、田口昭彦講師・責任著者、太田康晴教授）は、システムズ再生・病態医化学講座の清木誠教授、浅岡洋一講師、微生物学講座の柴田健輔講師らとの共同研究により、マクロファージにおける出力系時計遺伝子 E4BP4 が大腸炎の病態改善に貢献することを明らかにしました。

炎症性腸疾患(IBD)は、消化管に原因不明の炎症や潰瘍を起こし、出血、下痢、体重減少、発熱などのさまざまな症状を示す病気の総称で、主に難病に指定されている潰瘍性大腸炎とクローン病が含まれます。厚生労働省の統計によると日本でも潰瘍性大腸炎患者が約 22 万人、クローン病患者が約 7 万人と報告されており、近年、増加傾向が続いています。IBD の発症や進行には遺伝的素因や食事やストレスなどの環境因子が複合的に関与することが分かっていますが、特定の原因は明らかになっていません。現在、治療は主に 5 アミノサリチル酸製剤やステロイド剤、免疫抑制剤などの内科的治療や生物学的製剤により行われ、必要に応じて外科的処置が適応になることもありますが、根治療法には至っていません。

本研究は、生体の体内リズムを司る時計遺伝子に着目し、炎症細胞において時計遺伝子の一つである E4BP4 の発現を高めたところ、マウスにおいて大腸炎の重症度を低下させました。本研究によって体内リズムの適正化が大腸炎の改善につながる可能性や、E4BP4 をターゲットとした新しい炎症性腸疾患の開発に貢献することが期待されます。



本研究は、文部科学省科学研究費補助金による研究課題『出力系時計遺伝子に着目した炎症性腸疾患の病態解明と治療法の展開』（研究代表者：田口昭彦）、文部科学省科学研究費補助金 2 件（研究代表者：太田康晴・谷澤幸生）、財団法人 UBE 学術振興財団 2 件（研究代表者 田口昭彦・太田康晴）、公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団（研究代表者：田口昭彦）及び財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会（研究代表者：田口昭彦）の支援を受けて行われました。

本研究成果は、2024年5月7日付(ロンドン時間午前10時)で、Communications Biologyに掲載されます。

### 【研究内容】

地球上のあらゆる生物に備わっている体内リズムは、時計遺伝子(注1)によって調律されています。体内リズムが乱れると、マクロファージ(注2)などの免疫細胞が異常に活性化され、炎症性腸疾患(注3)を引き起こすと考えられています。E4BP4はこれまでの研究で、数ある時計遺伝子の中でも免疫系と密接な結びつきがあることが示唆されていましたが、マクロファージでの具体的な役割は謎に包まれていました。

この謎に挑戦すべく、私たちはマクロファージでE4BP4の発現が高まるマウス(以下E4BP4マウス)を作製したところ、E4BP4マウスは大腸炎からの回復が早いことが分かりました(図1)。マクロファージは炎症を誘導するものと抑制するもの、相反する2つのタイプに活性化できることが大きな特徴ですが、E4BP4マウスの大腸では、炎症抑制型マクロファージの集団が増加していることが判明しました(図2)。もう一方のタイプである炎症誘導型マクロファージは、その集団が減少するだけでなく、炎症を抑制する遺伝子を強く発現するという興味深い特徴を持つことも明らかになりました(図2)。そして、E4BP4の発現を高めたマクロファージをマウスに移植すると、実際に大腸炎が軽減することを実証しました。(図3)。

今回の発見は、マクロファージを炎症抑制型にコントロールする新しいメカニズムを示唆するものです。E4BP4は体内リズムを司るだけでなく、炎症を抑える役割も担うユニークな遺伝子であることが明らかになりました。この発見は炎症性疾患に対する治療戦略において、革新的な展望を開くことが期待されます。

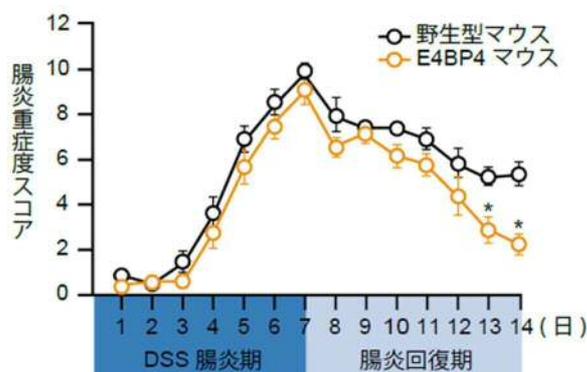


図1. デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)による大腸炎誘発マウスの腸炎重症度の推移。E4BP4マウスは、野生型マウスと比較して大腸炎からの回復が早い。デキストラン硫酸ナ

トリウムは炎症性腸疾患のマウスモデルの作製に広く用いられている。

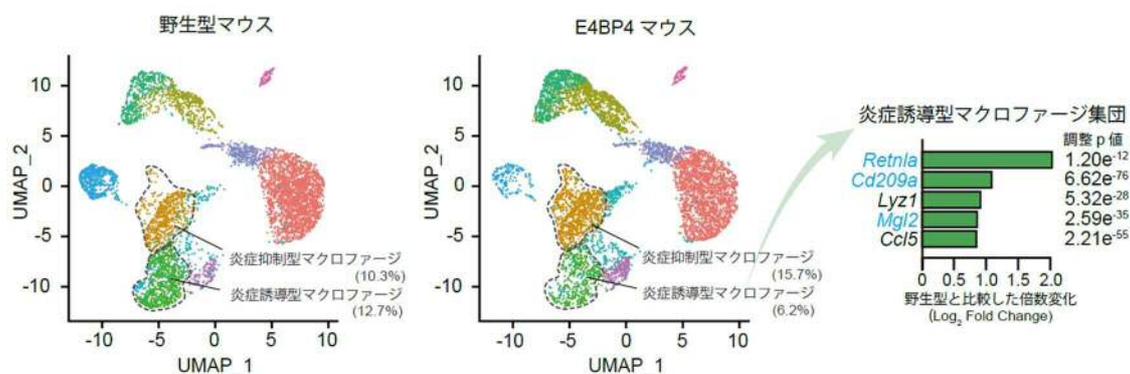


図2. 腸炎回復期におけるマウス大腸内の免疫細胞の構成。野生型マウスと比較して、E4BP4マウスは炎症抑制型マクロファージ集団が増加し、炎症誘導型マクロファージが減少する。また、E4BP4マウスの炎症誘導型マクロファージ集団では、炎症を抑制する働きをもつ遺伝子（青色）の発現が増加する。

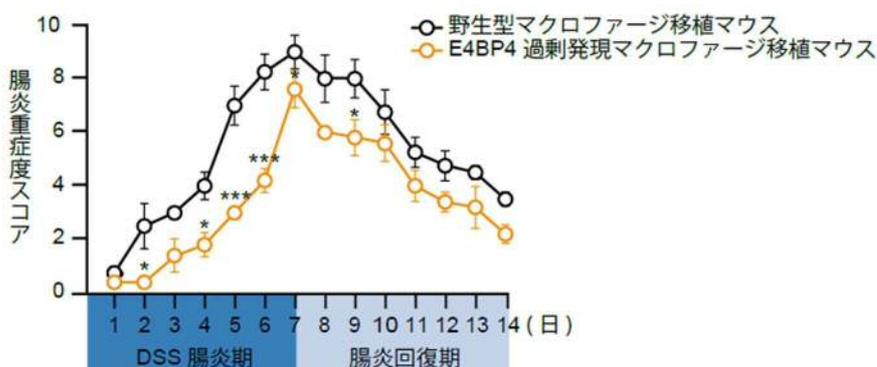


図3. E4BP4の発現を高めたマクロファージを野生型マウスに移植すると、大腸炎の重症度が軽減する。

### 【用語解説】

#### 注1. 時計遺伝子

生物の体内時計を司る遺伝子群。主にコア時計遺伝子と出力系時計遺伝子から構成される。コア時計遺伝子は24時間サイクルで発現し、体内リズムを制御する。出力系時計遺伝子はコア時計遺伝子の信号を受け取り、24時間サイクルを生理的なプロセスや行動に反映させる。今回の研究で着目したE4BP4は出力系時計遺伝子に分類される。

#### 注2. マクロファージ

感染や損傷に応答して病原体を攻撃し、組織の修復を促進することで体内の安定性を維持する免疫細胞。周囲の環境に応答して炎症誘導型あるいは炎症抑制型に活性化（分極）するが、このバランスが崩れると炎症性腸疾患などの自己免疫疾患（異常な免疫応答により正常な組織や細胞を攻撃する病気の総称）を発症する。

### 注 3. 炎症性腸疾患

腸管内の慢性的な炎症を特徴とする疾患の総称。主にクローン病と潰瘍性大腸炎が含まれ、腹痛、下痢、体重減少などの症状が現れる。免疫系の過剰な反応が関与することが明らかになっているが、その詳細なメカニズムは未解明であり、治癒を望める治療法は確立されていない。

#### 【論文題目と著者】

E4BP4 in macrophages induces an anti-inflammatory phenotype that ameliorates the severity of colitis

Yasuko Kajimura, Akihiko Taguchi, Yuko Nagao, Kaoru Yamamoto, Konosuke Masuda, Kensuke Shibata, Yoichi Asaoka, Makoto Furutani-Seiki, Yukio Tanizawa, Yasuharu Ohta

「マクロファージ E4BP4 は、抗炎症性マクロファージを動員し大腸炎の重症度を軽減させる」

梶邑泰子、田口昭彦（責任著者）、永尾優子、山本薫、増田香之介、柴田健輔、浅岡洋一、清木誠、谷澤幸生、太田康晴

掲載誌：Communications Biology

DOI：10.1038/s42003-024-06099-4

#### 【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

山口大学大学院医学系研究科病態制御内科学講座

講師 田口 昭彦(たぐち あきひこ)

電話番号：0836-22-2251

Eメール：a.tgc@yamaguchi-u.ac.jp

（報道に関すること）

山口大学医学部総務課広報・国際係（西村）

電話番号：0836-22-2009

Eメール：me268@yamaguchi-u.ac.jp