

解禁日時:平成30年1月24日(水)午後11時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成30年1月23日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「インターフェロン $\gamma$ は炎症性腸疾患の原因となるマクロファージを誘導する」 — 炎症性腸疾患の新たな治療標的として期待 —

#### 【ポイント】

- 炎症性腸疾患を惹起する TNF- $\alpha$ /iNOS 発現マクロファージがどのように誘導されるかはよくわかっていませんでした。
- 本研究では、インターフェロン $\gamma$ シグナルがマクロファージに作用すると、これら2つの分子をコードする *Tnf* と *iNos* 遺伝子プロモーター領域のヒストンアセチル化を誘導することを見出しました。
- この研究成果は、炎症性腸疾患の新たな治療法開発につながることを期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体防御学の榎木俊聡(おおてき としあき)教授らの研究グループは、IFN- $\gamma$ が炎症性腸疾患を惹起するマクロファージを育成することをつきとめました。この研究成果は、国際科学誌 *Mucosal Immunology* (ムコーザルイムノロジー) の 2018 年 1 月 24 日午前 9 時(米国東部標準時間)にオンライン速報版で発表されます。

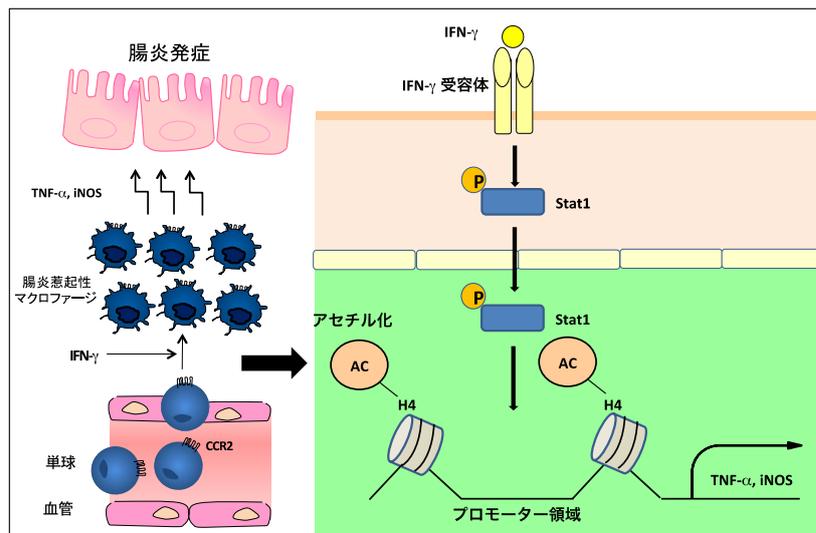
#### 【研究の背景】

多くの組織常在性マクロファージと異なり、大腸マクロファージは血流から供給される単球から分化することによって維持されています。一方、腸管上皮バリアーが何らかの原因によって破壊されると、腸内常在菌に対して激しい炎症を起こすことによって炎症性腸疾患 (IBD) が発症します。その際、マクロファージは腸炎惹起分子 TNF- $\alpha$  および iNOS を発現するようになりますが、この腸炎惹起形質の獲得機構は不明でした。

#### 【研究成果の概要】

研究グループは、まず TNF- $\alpha$ /iNOS を発現する細胞集団の詳細を検討しました。その結果、それら腸炎惹起形質を持つ集団は、炎症性単球(炎症性マクロファージの前段階の細胞)及び炎症性マクロファージに限局していました。次に、これら腸炎惹起性単球・マクロファージの誘導機構を検討したところ、IFN- $\gamma$ 受容体を欠損するマウスや IFN- $\gamma$ 受容体からのシグナル伝達に重要な STAT1 を欠損するマウスで、炎症性マクロファージの誘導が明らかに減少しており、IFN- $\gamma$ 受容体 $\rightarrow$ STAT1 経路が腸炎惹起性マクロファージ

の誘導に重要なことが明らかになりました。実際に、STAT1 を欠損するマウスでは、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘導性腸炎(ヒト潰瘍性大腸炎モデル)の程度が、コントロールマウスに比較して明らかに軽減していました。最後に、IFN- $\gamma$ 受容体 $\rightarrow$ STAT1 経路が如何にマクロファージの TNF- $\alpha$ /iNOS 発現を誘導するかを Chip アッセイにより検討したところ、IFN- $\gamma$ 受容体 $\rightarrow$ STAT1 経路依



存性に *Tnf*, *iNos* 遺伝子プロモーター領域のヒストンアセチル化が亢進していました。これらの知見から、IFN- $\gamma$  がマクロファージの腸炎惹起形質の獲得に重要な役割を担うことが明らかになりました(図)。

### 【研究成果の意義】

これまで、定常状態及び炎症状態における大腸マクロファージの起源はよくわかっていましたが、炎症時、腸炎惹起性マクロファージがどのように教育・誘導されるかは不明でした。研究グループは、IFN- $\gamma$  がマクロファージの TNF- $\alpha$ /iNOS 発現をエピジェネティックに調節し、腸炎惹起性マクロファージに変化させていることを初めて明らかにしました。本研究成果は、腸炎惹起性マクロファージの誘導に必須のメカニズム、さらに IBD や大腸がん治療のための新たな薬剤標的を示唆するものです。

### 【論文情報】

掲載誌: *Mucosal Immunology*

論文タイトル: IFN- $\gamma$ -dependent epigenetic regulation instructs colitogenic monocyte- macrophage lineage differentiation *in vivo*

### 【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 先端分子医学研究部門

生体防御学分野 榑木 俊聡(おおてき としあき)

E-mail: ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp TEL 03-5803-4746

日本大学 生物資源科学部応用生物科学科

中西祐輔(なかにし ゆうすけ)

E-mail: nakanishi.yusuke@nihon-u.ac.jp TEL 03-5803-4746

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp