

43. 炎症性腸疾患の病態可視化から新規治療開発に挑戦する

聖マリアンナ医科大学医学部 免疫学・病害動物学 主任教授 宮部 斉重

概要

炎症性腸疾患（IBD）は免疫機構の破綻により腸管に慢性炎症を生じる難治性疾患であり、その病態形成機構の解明と新たな治療戦略の開発が求められている。本研究では、生体内での免疫細胞動態をリアルタイムに解析するため、独自に構築した腸管インビボイメージングシステム（IVIS）を用い、腸管炎症における免疫細胞遊走機構の解析を行った。その結果、特定の臓器由来の炎症性シグナルが腸管において走化性因子の発現を誘導し、免疫細胞の血管外漏出および組織内動態を制御している可能性が示唆された。本研究は、生体イメージングによる細胞動態解析を通じて、炎症臓器特異的な免疫細胞遊走制御機構の理解を進めるとともに、次世代免疫療法の基盤構築に資する成果である。

背景および目的

免疫機構の破綻により腸粘膜に炎症を来す炎症性腸疾患（IBD）は、従来欧米に多い疾患とされてきた。しかし近年、食生活の欧米化などの影響により本邦においても患者数が増加しており、現在では約 20 万人に達すると報告されている。IBD は自己免疫疾患の一つに分類されるが、他の自己免疫疾患とは異なり免疫複合体の沈着が認められないなど、その病態形成機構はいまだ十分に解明されていない。

現在の治療にはステロイドや免疫抑制薬、生物学的製剤などが用いられている。特に抗 TNF 製剤の登場により寛解維持療法は大きく進歩したが、薬剤抵抗例や再燃例も少なくなく、依然として難治性疾患である。また、従来の免疫抑制療法は免疫細胞の遊走を全身的に抑制するため、重篤な感染症などの副作用が大きな問題となっている。さらに難治例では大腸摘出術が行われることもあり、患者の QOL を著しく低下させる可能性がある。そのため、炎症臓器に特異的に作用する新しい免疫制御戦略の確立が強く求められている。

細胞遊走は炎症病態の形成において中心的な役割を担っており、ケモカイン、補体、脂質メディエーターなどの走化性因子（chemotactic attractants：CA）によって厳密に制御されている。これらの細胞遊走制御機構を解明することで、炎症臓器に特異的な免疫細胞遊走制御を可能とする次世代免疫療法の開発につながると期待される¹⁾。

これまでの研究により、IBD 患者検体や動物モデルにおいて補体成分 C5a やケモカインなどの CA 分子が腸管炎症部位で高発現していること、さらにそれらを阻害すると免疫細胞の遊走が抑制され腸炎が改善することが示されている。しかし、従来の組織固定標本を用いた解析では、生体内における免疫細胞の動態や遊走制御機構を十分に解析することが困難であった²⁾。

そこで我々は、生きたマウス腸管をリアルタイムに観察することが可能なインビボイメージングシステム（IVIS）を構築し、腸管における免疫細胞動態の可視化に成功した。本研究では、この腸管 IVIS を用いて IBD における免疫細胞の遊走機構を解析し、IBD に対する次世代免疫抑制療法の基盤構築を目的として研究を実施した。

経過

IBD モデルマウスを用いた解析により、ある特定の臓器が産生する炎症性メディエーター（IM）が、腸管において走化性因子（CA）分子の発現を特異的に誘導することを見出した。さらに腸管 IVIS を用いた解析により、腸管で高発現している CA 分子を阻害すると、免疫細胞の血管外漏出が抑制されることが明らかとなった。また、IBD 発症に関与する当該臓器を除去すると腸炎は誘導されなかった。一方、健常マウスの関連臓器に同定した IM を投与すると、腸管特異的な免疫細胞遊走が誘導され、腸炎と類似した病態を再現することが可能であった。さらに、このモデルにおいて CA 分子を阻害すると、腸管への免疫細胞の血管外漏出が抑制されることが確認された。

今後の展望および課題

本研究により、炎症性腸疾患の病態形成において、特定の臓器由来の炎症性シグナルが腸管における走化性因子の発現を誘導し、免疫細胞の遊走を制御している可能性が示唆された。また、生体イメージング解析により、腸管炎症部位における免疫細胞の血管外漏出および組織内動態をリアルタイムに可視化することが可能となり、細胞遊走制御機構を生体レベルで解析できる基盤が確立された。今後は、これらの炎症関連シグナルと免疫細胞遊走制御機構との関連をさらに詳細に解析し、炎症臓器特異的な免疫細胞遊走制御を可能とする新たな免疫制御戦略の確立を目指す。また、本研究で構築した生体イメージング技術を応用することで、炎症性疾患における免疫細胞動態の理解をさらに深化させ、安全性の高い次世代免疫療法の開発につながることを期待される。

（完）

発表論文

- 1) In Vivo Imaging Uncovers the Migratory Behavior of Leukocytes within the Joints. Miyabe C, Ohashi A, Wada A, Suzuki K, Miyamoto K, Nakata-Arimitsu N, Yudoh K, Miyabe Y. J Vis Exp. 2025;(226). doi: 10.3791/68091.
- 2) Chemokines as therapeutic targets for multiple sclerosis: a spatial and chronological perspective. Arimitsu NN, Witkowska A, Ohashi A, Miyabe C, Miyabe Y. Front Immunol. 2025 21;16:1547256. doi: 10.3389/fimmu.2025.1547256.

引用文献

- 1) Miyabe, Y., Lian, J., Miyabe, C. & Luster, A.D. Chemokines in rheumatic diseases: pathogenic role and therapeutic implications. Nat Rev Rheumatol 15, 731-746 (2019).
- 2) Murayama, M.A., Shimizu, J., Miyabe, C., Yudo, K. & Miyabe, Y. Chemokines and chemokine receptors as promising targets in rheumatoid arthritis. Front Immunol 14, 1100869 (2023).