

Ursula and Fritz Melchers Travel Award を受賞して

氏名	畑井 俊哉	
所属	大阪大学大学院医学系研究科 生体防御学教室	
発表論文 タイトル	Unveiling the crucial role of tuft cells in the amelioration of ulcerative colitis through appendectomy	

この度は、Ursula and Fritz Melchers Travel Award という名誉ある賞に選出していただき大変光栄に存じます。Melchers ご夫妻、選考委員の先生方に心より御礼申し上げます。また、日頃より研究をご指導くださっている茂呂和世先生、本村泰隆先生にもこの場を借りて感謝申し上げます。

私は“虫垂切除を行った経験が、生涯における潰瘍性大腸炎発症リスクを低下させる”というコホート研究をヒントに、虫垂切除がもたらす腸管免疫系の変化に着目した研究を行っています。

潰瘍性大腸炎は、クローン病と共に炎症性腸疾患として知られる難治性の慢性的な大腸粘膜炎症をとまなう疾患で、日本のみならず世界中において患者数が増え続けています。抗 TNF- α 、抗 $\alpha 4\beta 7$ 、抗 IL-12/23p40、JAK inhibitor などの生物学製剤の登場により治療法の選択肢は増えたものの、10%前後の最重症患者は大腸切除を余儀なくされる疾患です。患者さんの身体的、金銭的負担を避けるためにも、これまでにない新たな考え方をもとにした治療法の開発が求められています。2001年に、虫垂切除歴が潰瘍性大腸炎の発症リスクを低下させるというコホート研究が報告されました。その後様々な国で同様のコホート研究が行われましたが、“なぜ虫垂切除が潰瘍性大腸炎を抑制するか”というメカニズムは不明であり、現象論にとどまっています。私は、虫垂切除による変化が大腸炎を抑制しているのは間違いのない事実であることから、詳細なメカニズムを詰めれば必ずなぜ大腸炎を抑制できるかが分かると考え研究を始めました。

私ははじめに虫垂切除モデルマウスを作製し解析を始めました。虫垂切除モデルマウスにデキストラン硫酸塩の自由飲水により大腸炎を誘導すると、偽手術群と比較して大腸炎が緩和することが分かりました。虫垂切除を行ったマウスの大腸を調べると、2型サイトカインが上昇し、IFN- γ や IL-17A が低下することを見出しました。また虫垂切除により2型サイトカインを産生する2型自然リンパ球(Group2 Innate Lymphoid Cells; ILC2)が増加することが分かりました。大変興味深いことに、ILC2を活性化するサイトカインである IL-25 が上皮において上昇し、また IL-25 の産生源であるタフト細胞が過形成することを見出しました。さらに、タフト細胞は腸内細菌の変化に依存して増加していることを見出しました。最後に、腸内細菌の過形成に伴い代謝産物に変化し、タフト細胞への分化を誘導していることをオルガノイド培養実験より見出しました。以上の結果より、虫垂切除によって腸内細菌叢の変化に伴う代謝産物がタフト細胞過形成を誘導し、ILC2を活性化することで、ムチン層の堅牢化が起き、大腸炎を緩和するということを想定しています。

第52回日本免疫学会学術集会において、以上の結果をポスター及び、口頭にて発表させていただきました。企業の方から同世代の学生、また著名な先生まで様々な質問やアドバイスを対面でいただき、大変刺激的な時間でした。どういった観点から自分の研究に興味をもってもらえるかが分かったことで、今後積み上げるデータの方向性も定まりました。会場では修士まで所属していた研究室の先生方や先輩方とも交流し、今の研究をより一層よいものにしようという気持ちを強く刺激されました。特徴的であったのはポスター会場にて学部生や修士1年生の方からの質問も多くいただけた点です。まだ研究を始めて間もない学生にとってもわかりやすい発表であったのであれば幸いです。懇親会でも著名な先生方と知り合い、激励をいただけました。また自らの発表のみならず、会期中の様々な発表でレベルの高い内容や、聴衆の目をひく発表方法など、学びがたくさんありました。

最後になりますが、日頃サポートいただいている研究室のメンバー、また共同研究先の國澤純先生、細見晃司先生、竹田潔先生、奥村龍先生、坂口大起先生をはじめとした多くの方々に深く感謝を申し上げます。今回の受賞を励みとし、より一層研究に精進していきたいと思っております。