

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和8年5月29日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 金沢大学 がん進展制御研究所  
職 名 教授  
研究代表者 岡本 一男

下記のとおり令和7年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:24026)

1. 共同研究課題名	潰瘍性大腸炎の疾患感受性アレルに着目した腸管上皮バリアの新規制御機構に関する研究			
2. 共同研究目的	申請者が見出した潰瘍性大腸炎の新規病態関連因子に関して、遺伝子欠損マウス由来の上皮幹細胞を用いたオルガノイド解析と、大腸組織の透過型電子顕微鏡解析を通じて、特に腸管ムチン層形成に着目し、腸管上皮バリアにおける生理的・病理学的機能を明らかにすることを目指す。潰瘍性大腸炎発症に関わる新規の腸管上皮バリア制御機構を解明し、新規治療法の開発基盤の構築につなげる。			
3. 共同研究期間	令和7年4月1日 ~ 令和8年3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 岡本 一男	金沢大学 がん進展制御 研究所	教授	研究の実施と総括	
(分担研究者) 嵐 菜摘	金沢大学 医薬保健学総 合研究科	大学院生	腸管オルガノイド培養に係る実験・ 解析	
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	粘膜エコシステム制御分野	氏 名	佐々木 伸雄

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

## 6. 共同研究計画

腸管上皮細胞は物理的・化学的バリアの構築により腸内細菌の組織侵入を防ぐことで、粘膜固有層の免疫担当細胞とともに腸管免疫系を築く。そのため腸内細菌叢の乱れや上皮バリア機能の脆弱化は、腸内細菌の腸管組織への侵入を引き起こすこととなり、腸内細菌による過剰な免疫応答によって慢性腸疾患の起因となる。申請者は、潰瘍性大腸炎の病態に関する独自の解析から、その病態への関連が示唆され、腸管上皮に高く発現する二つの細胞内分子(Ucag, Ucag2 と称する)を見出し、それら両分子が有する腸管恒常性制御に関して研究を進めてきた。これまでの解析から、腸管上皮特異的に両分子を欠損させたマウスが腸炎を自然発症し3週齢で死亡するという劇的な表現型を示すことが明らかとなっている。そこで本共同研究では、腸管オルガノイドの世界有数の研究者である佐々木教授との共同研究により、腸管上皮幹細胞の維持・分化、ならびに大腸ムチン層形成におけるUcag/Ucag2の機能の解明に取り組んだ。R6年度の共同研究成果において、Ucag/Ucag2欠損は上皮幹細胞の幹細胞性・分化能に影響を及ぼさないものの、大腸ムチン層形成が障害されることを示唆する知見を得ることができた。本年度ではさらに共同研究を継続し、Ucag因子によるムチン層形成に関するメカニズムとUcag/Ucag2欠損マウスの死亡要因に関わる解析に取り組んだ。

## 7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

佐々木教授の協力の下、生体調節研究所が保有する透過型電子顕微鏡設備を活用し、大腸上皮の微細構造解析を実施した。その結果、Ucag/Ucag2欠損マウスの大腸腸管上皮の杯細胞では、野生型マウスと比較してゴルジ体や細胞内顆粒など細胞内小器官の構造異常が一部確認されたものの、ムチンの管腔側への分泌像が観察された。この結果から、Ucag/Ucag2欠損でもムチン分泌過程自体は正常に維持されており、管腔内でのムチン層形成に何らかの異常が生じている可能性が示唆された。

一方、Ucag/Ucag2欠損マウスの死因に関しては、3週齢で死亡するという特徴的な表現型から、腸内細菌叢の変化が関与していることが推察された。そこで、3週齢の同腹コントロールマウスおよび死亡直前のUcag/Ucag2欠損マウスから肝臓を摘出し、抽出物を精製したのち、好気性細菌用寒天培地および嫌気性細菌用寒天培地にて培養を実施した。その結果、Ucag/Ucag2欠損マウスの肝臓抽出物においてのみ、非常に多数のコロニー形成が認められた。これらのコロニーを用いた16S rRNAメタゲノム解析を実施したところ、主にEscherichia-Shigella、Lactobacillus、Proteusが検出されたことから、腸内細菌の血中への漏出が起きていることが判明した。

以上の結果から、Ucag/Ucag2欠損マウスでは大腸ムチン層形成異常によるバリア機能の破綻が生じ、その結果としてleaky gutに起因する菌血症病態を呈することが明らかとなった。これらの知見は、潰瘍性大腸炎における新規病態形成機序の解明に資する重要な発見であると考えら、本分子の生理的・病理学的機能を詳細に解明することは、潰瘍性大腸炎をはじめとする炎症性腸疾患の新規治療法開発に向けた基盤構築に寄与することが期待される。

本研究の成果は、腸管研究の専門家である佐々木教授による的確なご指導と、生体調節研究所の卓越した技術支援により結実したものであり、本共同研究を通じて本研究の学術的価値を飛躍的に高めることができた。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等をできる限り記載してください。なお, 論文の場合は, PDFファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係: kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし

③学会発表を行った主なもの3件以内(学会名, 開催日, 演題)

- 岡本一男、小川智弘、高柳広: 潰瘍性大腸炎の病態形成に関わる新規腸管バリア制御因子の解析, 第 10 回 日本骨免疫学会, 2025 年 6 月 30 日, 沖縄県名護市 (ポスター)
- 岡本一男: 骨を築く免疫-間葉系細胞間クロストーク, 第 46 回 日本炎症・再生医学会, 2025 年 8 月 1 日, 京都府京都市 (招待講演)
- 岡本一男: Bone's unique traits driving the progression of bone metastasis, 第 84 回 日本癌学会学術総会, 2025 年 9 月 25 日, 石川県金沢市 (招待講演)

④本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)

- ・佐々木教授とは解析データの進捗状況や課題点の共有、今後の研究方針に関する議論など定期的に情報交換を行っている。特にチャットツールを用いた日常的な連絡を通じて情報密度を高め、円滑な研究推進に努めた。
- ・透過型電子顕微鏡の解析の際には、マウスから腸管組織を摘出する段階から技術を教授頂いた。