

平成 29 年 7 月 21 日

報道機関 各位

本件の報道解禁につきましては、日本時間 7 月 21 日（金）午後 6 時以降にお願いいたします。

腸管マクロファージの IL-10 産生に脂質キナーゼ PI3K p85 α が関与し、
炎症性腸疾患の新たな治療標的となる可能性を見出した

富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野の林 周作助教、門脇 真教授らの研究グループは、脂質キナーゼ PI3K p85 α を欠損した遺伝子改変マウスを用いて、腸管粘膜に存在する腸管マクロファージでは抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-10 (IL-10) の産生に PI3K p85 α が抑制的に関与し、その結果、遺伝子改変マウスの腸管マクロファージでは IL-10 の産生が亢進し、炎症性腸疾患モデルマウスの病態が改善されることを明らかにしました。

今回の結果から、PI3K p85 α 特異的阻害薬のような腸管マクロファージでの IL-10 産生を亢進させる薬物は、厚生労働省の指定難病である炎症性腸疾患に対する新規治療薬として有用となる可能性が期待されます。

この研究成果は、イギリス時間の 2017 年 7 月 21 日午前 10 時（日本時間：2017 年 7 月 21 日午後 6 時）に英国科学雑誌「Scientific Reports」オンライン版に掲載されます。

【論文タイトル】 PI3K p85 α Subunit-deficient Macrophages Protect Mice from Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production

研究の詳細は別紙を参照して下さい。

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野
助教 林 周作、教授 門脇 真
TEL. 076-434-7642 076-434-7641

別紙詳細資料

【研究の概要】

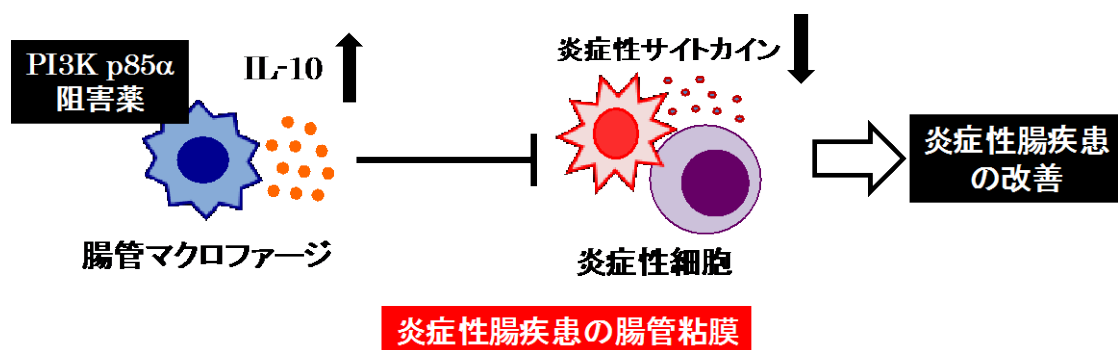
潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患（IBD）は、病因不明の慢性炎症疾患で、厚生労働省の指定難病の一つである。現在、IBDの治療には、ステロイドや、炎症性サイトカインである $\text{TNF-}\alpha$ に対する抗体医薬等が使用されて早期寛解導入が図られているが、十分な病態改善が得られないことも多く、また、IBDの最も重篤な合併症である炎症関連大腸癌を防ぐための長期寛解維持に有用な薬剤はない。従って、現在の炎症性サイトカインを抑制する作用機序以外のIBDの発症・病態形成機構の解明に基づく新規で有用な作用機序を有する治療薬の創出が求められている。

IBDの病態形成には、腸管局所における腸管粘膜免疫系のバランス異常が関与していると考えられており、研究グループは、腸管粘膜免疫系での恒常性維持に中心的な役割を担う腸管マクロファージに着目し、腸管マクロファージの機能制御を介したIBDに対する新たな治療戦略の創出を目指して研究を行っている。脂質キナーゼ $\text{PI3K p85}\alpha$ はマクロファージの機能制御に関与することが、これまでに報告されており、我々は、 $\text{PI3K p85}\alpha$ を欠損した遺伝子改変マウスを用いて以下のことを見出した。

1. $\text{PI3K p85}\alpha$ を欠損した腸管マクロファージでは抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生能が通常の腸管マクロファージに比べて著しく上昇しており、 $\text{PI3K p85}\alpha$ 欠損マウスでは野生型マウスと比較しIBDモデルでの発症が顕著に抑制される。
2. IL-10 を高産生する（ $\text{PI3K p85}\alpha$ 欠損）マクロファージを細胞移入した野生型マウスを用いたIBDモデルでは発症が抑制される。

これらの知見は、抗炎症性サイトカイン IL-10 を高産生する腸管マクロファージはIBD病態を改善し、腸管マクロファージでの IL-10 の産生を亢進させることはIBDに対する新たな治療戦略として有用である可能性を示している。今後、 $\text{PI3K p85}\alpha$ 特異的阻害薬のような腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進させる薬物は、IBDに対する新規治療薬となる可能性が期待される（図）。

図



News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

なお、これらの研究成果により、昨年度の日本薬学会の「生体機能と創薬シンポジウム 2016」にて林 周作助教は優秀発表賞を受賞した。

【雑誌名】 Scientific Reports

【論文タイトル】 PI3K p85 α Subunit-deficient Macrophages Protect Mice from Acute Colitis due to the Enhancement of IL-10 Production

【著者】 Hayashi S, Hamada T, Zinsou D, Oshiro M, Itoi K, Yamamoto T, Kadowaki M

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野

助教 林 周作

TEL: 076-434-7642

E-mail: hayashi@inm.u-toyama.ac.jp

教授 門脇 真

TEL: 076-434-7641

E-mail: makotok@inm.u-toyama.ac.jp