

クローン病の腸管線維化を抑える線維芽細胞を発見

—線維芽細胞を標的とした新たな薬物治療の可能性—

【本研究のポイント】

- ・クローン病患者の腸管狭窄部では、線維芽細胞の特徴が変化し、線維化（組織が硬くなること）の抑制にはたらく Meflin 陽性線維芽細胞が有意に低下することを発見しました。
- ・動物モデルを用いて、Meflin が WNT5A-ROR2 経路を介して、腸管線維化の進行を抑制することを明らかにしました。
- ・既存薬である合成レチノイド AM80 の投与が、クローン病患者由来の線維芽細胞を Meflin 陽性に変化させること、およびマウスモデルにおいて、Meflin 陽性線維芽細胞を増加させることで線維化の進行を抑制する可能性を示しました。

名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学の Mu Jingxi 研究員(筆頭著者)、同大学医学部附属病院消化器内科の前田 啓子 病院講師(責任著者)、同大学大学院医学系研究科消化器内科学の川嶋 啓揮 教授、腫瘍病理学の榎本 篤 教授(責任著者)、消化器外科学の中山 吾郎 元准教授(現名古屋記念病院)は東京大学大学院医学系研究科消化器内科学の藤城 光弘 教授らの共同研究により、クローン病の腸管線維化の進行を抑制する線維芽細胞を発見しました。

クローン病は、消化管に原因不明の炎症を起こす病気で、炎症を繰り返すことにより線維化が進行し、腸が狭くなる指定難病です。現在、腸管線維化による狭窄には有効な薬物治療はなく、狭窄が進行した場合には手術が主な治療法となっています。そのため、線維化の進行を抑え、腸管狭窄を防ぐ内科的治療の開発が求められています。線維化には線維芽細胞が重要な役割を果たしますが、その機能は十分に解明されておらず、多様性があることが注目されています。本研究では、腸管線維化の進行を抑制する内科的治療法を開発を目指し、線維芽細胞に着目した研究を行いました。

腸管狭窄により手術を受けたクローン病患者の手術検体の解析により、腸管の狭窄部と非狭窄部では線維芽細胞の分画が異なり、狭窄部では Meflin 陽性線維芽細胞が減少することが示されました。また動物実験により、Meflin を欠損したマウスでは、WNT5A-ROR2 経路を介して、腸管線維化の進行が増悪することを見出しました。さらに、既存薬である合成レチノイド AM80 を用いて、Meflin 陽性線維芽細胞を薬理的に増加させることで、マウスモデルおよびクローン病患者由来の線維芽細胞において、腸管線維化の進行が抑えられることを明らかにしました。

本研究では、クローン病の腸管線維化において、線維芽細胞の機能的多様性という視点から病態を捉えており、今後、線維芽細胞を標的とした内科的治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 5 月 19 日付で『The Journal of Clinical Investigation』に掲載されました。

【研究概要】

1. 背景

クローン病^{(*)1}は、消化管に原因不明の慢性炎症を起こす指定難病であり、炎症を契機に生じる線維化^{(*)2}は腸管狭窄を引き起こします。現在、炎症を抑える薬剤は開発されていますが、線維化の進行を抑制する薬物治療は確立しておらず、狭窄が進行した場合には手術が主な治療法となっています。頻回の手術が必要となることも多く、内科的治療の開発が望まれています。

腸管線維化は、障害を受けた上皮細胞の再生を契機に、線維芽細胞^{(*)3}が細胞外マトリックスを過剰に産生し、臓器が固くなり正常に機能しにくくなる状態です。線維化には線維芽細胞が中心的な役割を果たしますが、その機能には多様性があることが分かってきています。しかしながら、どの線維芽細胞が線維化を進行あるいは抑制するかは十分に解明されていません。このような背景から、本研究は、線維芽細胞の多様な機能に着目し、クローン病の腸管線維化の病態解明と内科治療の開発を目的としました。

2. 研究成果

本研究では、小腸狭窄により手術を受けたクローン病患者の手術検体を用いて、線維芽細胞の解析を行いました。腸管狭窄部では非狭窄部と比較して線維芽細胞の分画が変化しており、その中でもMeflin 陽性線維芽細胞が減少することが明らかになりました(図1)。Meflin は線維芽細胞に発現するタンパク質で、がんの進展や心臓、肺の線維化に関連することが知られています。

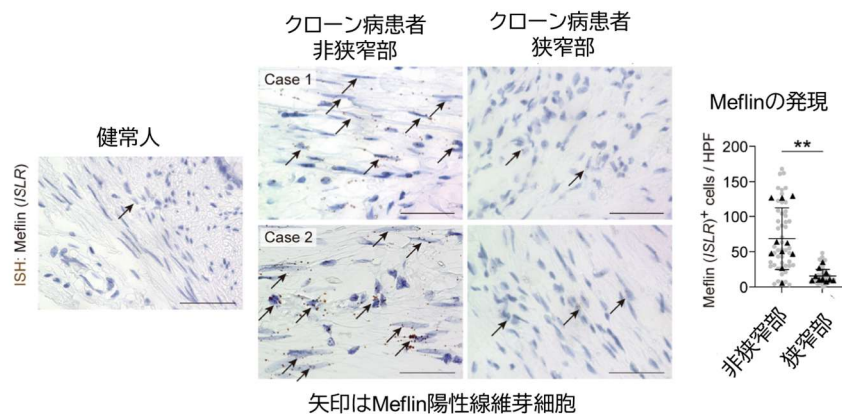


図1: クローン病患者狭窄部でMeflin陽性線維芽細胞は減少する

次に、動物実験を用いて、Meflin の腸管線維化における機能を検証しました。Meflin を欠損したマウスでは、腸管線維化の進行が促進されることを明らかにしました。また、単離した線維芽細胞の解

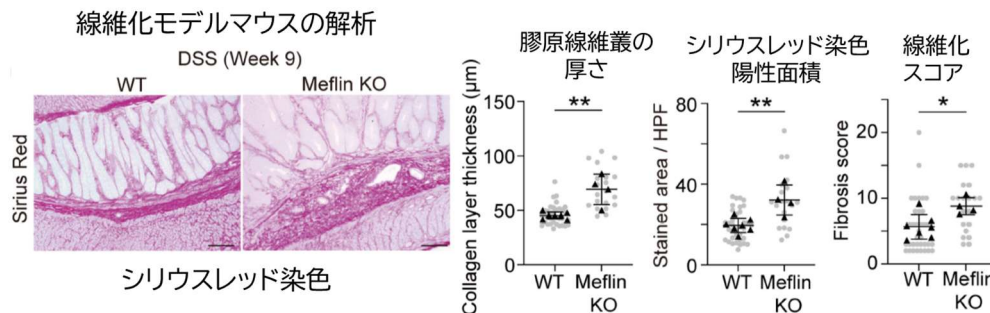


図2: Meflin欠損マウス(Meflin KO)では腸管線維化が悪化する

析では、線維化の進行に WNT5A-ROR2 経路^(*)が関与することを見出しました(図 2)。

さらに、線維芽細胞における Meflin の発現を誘導する既存薬 AM80^(*)をクローン病患者から単離した線維芽細胞および線維化マウスモデルで検討しました。その結果、患者由来の線維芽細胞から分泌される線維化促進因子(TGF- β 、IL-6 など)の分泌が抑制され、線維化モデルマウスにおいても腸管線維化の進行を抑制することが示されました(図 3)。

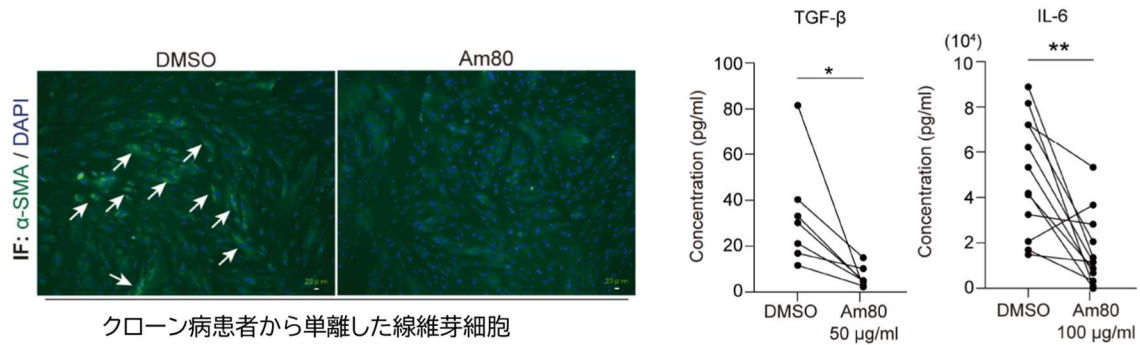


図3: AM80は線維芽細胞から分泌される線維化促進因子を抑制する

3. 今後の展開

本研究により、クローン病の腸管線維化の進行を抑制する線維芽細胞が明らかとなり、線維芽細胞の性質を薬剤により制御することで、線維化の進行が抑えられる可能性が示されました。今後は、線維芽細胞を標的とした治療法の開発に向けて、安全性や有効性をさらに検証するとともに、慢性炎症が引き起こす他の疾患の病態解明や治療法開発にもつなげることを目指します。

4. 支援・謝辞

本研究は、科学技術振興機構(JST)(JPMJMS2214-11、JPMJSP2125)、JST 創発的研究支援事業(JPMJFR245K FOREST)、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業(JP21K15995、JP21K15920、22H02848、22K18390)、日本医療研究開発機構(AMED)(JP24gm1210009、JP24ama221333、JP256f0137010)、武田科学振興財団、JSIBD-アツヴィ研究助成の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

*1)クローン病:

消化管に慢性炎症を起こす炎症性腸疾患の一つで、腹痛、下痢、発熱、体重減少などをきたす。炎症を繰り返すことで腸管狭窄や瘻孔などを合併することがある。

*2)線維化:

慢性炎症や組織傷害の後に、コラーゲンなどの細胞外マトリックスが過剰に蓄積し、臓器が硬くなる現象。腸管で進行すると狭窄の原因となる。

*3)線維芽細胞:

組織の構造を支える細胞で、コラーゲンなどの細胞外マトリックスを産生する。近年、その機能には多

様性があることが明らかになっている。

＊4)WNT5A-ROR2 経路:

細胞の増殖、分化、組織修復などに関わる細胞内シグナル伝達経路の一つ。本研究では、腸管線維化の進行に関与することが示された。

＊5)AM80:

合成レチノイドの一種で、白血病の治療薬として使用されている。本研究では、Meflin 陽性線維芽細胞を誘導する薬剤候補として検討した。

【論文情報】

雑誌名:The Journal of Clinical Investigation

論文タイトル:Meflin confers antifibrotic properties to intestinal fibroblasts in inflammatory bowel disease

著者: Jingxi Mu¹, Keiko Maeda^{1*}, Tadashi Iida¹, Shinji Mii², Nobutoshi Esaki², Yukihiro Shiraki², Yasuyuki Mizutani¹, Masanao Nakamura³, Takeshi Yamamura¹, Tsunaki Sawada³, Eri Ishikawa¹, Kentaro Murate¹, Takashi Hirose¹, Kazuhiro Furukawa¹, Akina Oishi¹, Haruhiko Suzuki⁴, Takayoshi Kishida⁵, Goro Nakayama⁵, Mitsuhiro Fujishiro⁶, Hiroki Kawashima¹, Atsushi Enomoto^{2*}

1 Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

2 Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

3 Department of Endoscopy, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

4 Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

5 Department of Gastroenterological Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

6 Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan.

DOI:[10.1172/JCI192804](https://doi.org/10.1172/JCI192804)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_260610en.pdf