

生体センサーとしての腸上皮 —炎症性腸疾患の新規分子標的治療へ—

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学
教授 渡辺 守

過去 20 年間ほとんど変化がなかった炎症性腸疾患に対する内科的治療の考え方が、この 5 年間で劇的に変わって来た。その変化をもたらしたのは、初めての分子標的治療「抗 TNF- α 抗体」である。クローン病に対する抗 TNF- α 抗体の治療効果は予想を大きく上回る驚くべきものであり、全世界で汎用されるに至っている。ところが、抗 TNF- α 抗体が炎症性腸疾患治療に与えたインパクトは単にその治療効果に止まらなかった。多くのインパクトを与えたが、最も重要なものは、「粘膜治癒」、即ち潰瘍を治す事が病気の再燃を防ぐ上で大切だという考え方の導入であった。炎症性腸疾患の治療はこれまでは症状を改善すれば良いという臨床的効果のみを考えていた。抗 TNF- α 抗体療法はこの考え方を大きく変え、再発予防には内視鏡的に良くする「粘膜治癒」が必要であるという考え方が出てきたのである。これは治療に対する劇的な考え方の変化であり、初めて、炎症性腸疾患の natural history が変えられ、早く強力に治療すれば完全治癒させる可能性があるのでは、という考え方に繋がっている。

炎症性腸疾患の治療の目標が「炎症の制御」から「粘膜治癒」にステップアップするのと時を同じくして、疾患の難治化が単に免疫異常のみに起因するのではなく、腸上皮に内在する再生・修復機構の異常もまた重要な因子として存在し、「粘膜治癒」の達成には同機構の解明・是正が必要である事も明らかとなって来た。

我々はこれまでの免疫学を基礎とした炎症性腸疾患研究から、大きく視点を転換し、この 10 年は免疫組織の 1 つでもある腸上皮細胞に注目した研究を行ってきた。ヒト腸上皮の組織修復に杯細胞が重要である事、杯細胞の増殖・分化過程に Notch シグナルとその下流の転写因子群が関わる事、腸管上皮における Notch シグナルが炎症のみならず発癌に深く関わる Wnt シグナル経路と直接的に結びつく事、このシグナルが炎症性サイトカインにより制御される可能性などの新しい知見を見出し、「免疫異常」と「腸上皮分化・修復・再生障害」が一つのシグナルを接点にし、炎症、潰瘍、癌といった炎症性腸疾患における種々の病態と直結する事を発見した。

更に最近、大腸上皮細胞の体外培養技術確立という先駆的かつ画期的な基礎研究成が得られた。我々は過去に誰もなし得なかった本技術確立にマウス細胞で成功し、さらにヒト内視鏡で得る微小生検検体から大腸細胞を培養する手法も確立した。我々の開発した技術は腸上皮の幹細胞を選択的に増殖させるものであり、その結果として長期培養した細胞は障害された腸管に移植可能である事も明らかとなった。本技術はヒト大腸上皮細胞の基礎研究に貢献するだけでなく、異なる個人から得る細胞による病型診断、薬剤効果予測、また傷害腸管への自己細胞移植の技術基盤として炎症性腸疾患の新しい診断・治療法へ応用できる可能性をもつと期待している。

本フォーラムにおいては、我々が樹立してきた、正常ヒト腸上皮維持・修復機能制御シグナルセンサー細胞、ヒト腸上皮癌化スイッチ分子モニターシステム、さらに新しく成功したヒト大腸上皮長期培養システムを紹介し、これら我々独自のヒト腸上皮センサーシステムの炎症性腸疾患および炎症に伴う発癌に対する創薬への可能性を共に議論したい。

略 歴

氏名 : 渡辺 守 (わたなべ まもる)

勤務先 : 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学/消化器内科

学歴・職歴:

- 1979年 慶應義塾大学医学部卒業
- 1984年 慶應義塾大学大学院医学研究科 (内科学) 修了
- 1987年 ハーバード大学医学部留学
- 1996年 慶應がんセンター 診療部長
- 2000年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学/消化器内科教授
- 2002年 東京医科歯科大学附属病院光学医療診療部長 (兼務)

学位 : 医学博士

所属学会 :

- 日本内科学会 (評議員)
- 日本消化器病学会 (理事、JDDW 社員、財団企画委員会委員)
- 日本消化器内視鏡学会 (評議員)
- 日本消化器免疫学会 (理事)
- 全米消化器病学会 (IBD section 幹事)
- 国際粘膜免疫学会 (理事)

委員 :

- 2007年- 厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」班長
- 2008年- IOIBD (International Organization for the Study of IBD) member
- 2009年- 厚生労働省「難治性腸管吸収機能障害に関する調査研究班」班長

専門分野 :

- 炎症性腸疾患の病態解明と新規治療法開発
- 粘膜免疫
- 腸上皮分化・再生・発癌機構