

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	三上 洋平
研究機関名	慶應義塾大学
所属部署名	医学部内科学（消化器）
役職名	准教授
研究課題名	消化管線維芽細胞を起点とした線維化病態の全貌の解明
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

線維化は先進国の死亡原因の半数近くの原因として考えられており、心臓・肺・腎臓・皮膚・消化器臓器をはじめ線維化疾患は全身のあらゆる臓器に影響を及ぼす。消化器病領域においても、クローン病をはじめとした慢性炎症性疾患による消化管の狭窄や瘻孔形成に加えて、近年食の西洋化に伴い急増する NASH などの肝臓の線維化、さらに内視鏡手術や腹部手術、さらに放射線治療後の消化管線維化など、非常に難治であるにも関わらず、未だ免疫抑制以外の有効な治療法が存在しない。

消化管においては、クローン病や内視鏡治療後に続発する線維化は、しばしば狭窄や穿孔、腸閉塞の原因となり、臨床的に大きな問題となっている。それも関わらず、抗線維化療法の開発が遅滞している理由の一因として、消化管線維化の研究が遅滞しているボトルネックとして臨床疾患を反映する生体モデルの欠如が考えられる。そこで、本年度は消化管の線維化疾患の病態を忠実に再現するモデルの作成に着手した。

まず、内視鏡治療や外科治療に伴う電気メス使用後の消化管に続発する線維化病態を解明するために、大腸に熱処理を施すことで、上皮剥離モデルと同様に処置後 14 日に腸管線維化が完成する内視鏡治療後癒痕モデルを開発に成功した。次に、慶應義塾大学医化学教室佐藤俊朗教授らとの共同研究を通じて、上皮剥離を行ったのちにオルガノイドを移植するモデル (Sugimoto S, ..., Sato T. *Cell Stem Cell* 2018) から着想を得て、効率良く消化管線維化を起こすモデルの開発に成功した。モデルの安定性を含めて、次年度にかけてさらに改良を進めていく。

また、線維化形成に、周囲の環境因子の関与は必要である。腸管線維化理解のために腸内細菌解析の予備検討を行う中で、NASH モデルマウスにおける腸内細菌の日内変動明らかにし、共著者として報告した (Yao N, et al. *Cell Metabolism* 2025)。