

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		腸管神経叢分離法を基盤とした機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Functional analysis of enteric nervous system by the novel isolation strategy			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)クラシマ	名)ヨスケ	研究期間 B	2017～ 2018 年
	漢字 CB	倉島	洋介	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	KURASHIMA	Yosuke	研究機関名	国立大学法人千葉大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		千葉大学大学院 医学研究院 イノベーション医学・准教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>腸管神経叢は、腸管蠕動運動に関わるアウエルバッハ神経叢と内分泌細胞からのホルモン分泌に関わるマイスナー神経叢に大きく分かれており、それぞれ筋層と粘膜下層に位置している。</p> <p>既報より、炎症性腸疾患の急性炎症期（活動期）に腸管神経細胞が細胞死を起こしていることが知られている（Gulbransen BD. et al Nat. Med., 2012）。その一方で、寛解誘導期や寛解期における腸管神経叢の役割については不明である。</p> <p>腸炎を発症したマウスの大腸組織の解析から、神経節辺縁部に好中球やマクロファージを中心とした免疫細胞の集積が増加していることが観察された。また、既報の通り神経細胞死が起こっており、炎症時に集積する細胞集団の除去を試みた。細胞除去抗体を腸炎誘導時にマウスに投与し、神経節辺縁部への炎症性の免疫細胞の集積を抑えたところ、神経細胞死の減少が認められた。このことから、神経細胞死については、炎症時に活性化した免疫細胞が関わっていることが示された。</p> <p>一方で、寛解誘導期における神経叢の役割としては、腸炎発症時に神経細胞の分化・生存に関与する分子に対する阻害抗体を腸炎マウスに投与し、神経系細胞数のコントロールを図った。その結果、抗体投与群において、腸炎の重症化が顕著に認められ、それらの個体では大腸のゴブレット細胞の消失に伴う粘液層の薄層化並びに腸内細菌の粘膜内への浸潤が観察された。以上の結果から、ホルモン等の分泌刺激のみならず、ゴブレット細胞の機能・分化等の上皮細胞再形成においても神経系細胞の関与が大きいことが推察される。本研究によって、炎症細胞による神経変性誘導機序並びに粘膜修復に関わる神経系細胞の重要性が示唆された。</p>					
キーワード FA	腸管神経叢	粘膜修復	神経変性	炎症性腸疾患	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Mucosal mesenchymal cells: Secondary barrier and peripheral educator for the gut immune system								
	著者名 <sup>GA</sup>	Kurashima Y., Yamamoto D.,	雑誌名 <sup>GC</sup>	Frontiers in Immunology						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	7	巻号 <sup>GD</sup>	Dec 2017, Vol. 8	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	A refined culture system for human induced pluripotent stem cell-derived intestinal epithelial organoids								
	著者名 <sup>GA</sup>	Takahashi Y., Sato S.,	雑誌名 <sup>GC</sup>	Stem Cell Reports						
	ページ <sup>GF</sup>	314～328	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	10(1)	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Eosinophil depletion suppresses radiation-induced small intestinal fibrosis								
	著者名 <sup>GA</sup>	Takemura N., Kurashima Y.,	雑誌名 <sup>GC</sup>	Science Translational Medicine						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	Vol. 10	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	ATP as a pathophysiologic mediator of bacteria-host crosstalk in the gastrointestinal tract								
	著者名 <sup>GA</sup>	Inami A., Kiyono H., and Kurashima	雑誌名 <sup>GC</sup>	International Journal of Molecular Sciences						
	ページ <sup>GF</sup>	2371～2383	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	Volume 19, Issue 9	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	A comprehensive understanding of the gut mucosal immune system in allergic inflammation								
	著者名 <sup>GA</sup>	Tokuhara D., Kurashima Y.,	雑誌名 <sup>GC</sup>	Allergology International						
	ページ <sup>GF</sup>	17～25	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	68(1)	
図書	著者名 <sup>HA</sup>	山本智久, 倉島洋介, 清野宏.								
	書名 <sup>HC</sup>	腎臓内科・泌尿器科 Vol. 7 No. 6,								
	出版者 <sup>HB</sup>	科学評論社	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	8	総ページ <sup>HE</sup>	6	
図書	著者名 <sup>HA</sup>	名切真里奈, 清野宏, 倉島洋介.								
	書名 <sup>HC</sup>	リンパ学 Vol. 41 No. 2								
	出版者 <sup>HB</sup>	日本リンパ学会	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	8	総ページ <sup>HE</sup>	6	
図書	著者名 <sup>HA</sup>	倉島洋介.								
	書名 <sup>HC</sup>	腸内細菌学雑誌 Vol. 32 No. 4								
	出版者 <sup>HB</sup>	日本ビフィズス菌センター	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	8	総ページ <sup>HE</sup>	8	

Enteric nervous system is composed of Auerbach' s plexus, located in Muscularis Externa, and Meissner plexus, in submucosa. In short, it has been considered that peristalsis is regulated by Auerbach' s plexus and hormone release from enteroendocrine cells is regulated by Meissner plexus. It has been reported that neurodegeneration is observed in the mice with colitis (Gulbransen BD. et al Nat. Med., 2012). However, the roles of enteric nervous system in the remission induction period and remission phase have not been elucidated.

We first found the accumulation of various types of immune cells in ganglion edges and increase of neurodegeneration during intestinal inflammation as previously reported. Once we depleted one of the accumulated immune cell populations by neutralizing antibody treatment suppressed neurodegeneration, so that the neurodegeneration might be caused by activated inflammatory cells.

Meanwhile, we administrated neutralizing antibody against molecule, which involves in the stability of nerve system, to the colitis mice and in those mice excess inflammation was found. In addition, mucus layer was thinner as well as reduced number of goblet cells in the colon epithelium in the antibody treated mice were observed, indicating the involvement of enteric nervous system in the secretory cell development or maintenance in colitis.

Collectively, our findings indicated the important roles of enteric nervous system in mucosal protection during remission induction period of intestinal inflammation.