

氏 名 朴 恩正

所属・職名 三重大学大学院医学系研究 分子病態学 准教授

○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、緑の風記念三重医学研究振興会賞をいただき、大変光栄に存じます。本学大学院医学系研究科分子病態学の島岡要教授をはじめ、研究に際しご指導ご協力を賜りました多くの先生方、共同研究者の皆さま、ならびに選考委員の先生方に心より深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、今後も研究に邁進し、基礎医学の観点から炎症性腸疾患および随伴する肝炎の治療のための基盤研究に貢献できるよう精進してまいります。引き続き、ご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

○ 受賞テーマ

「腸管上皮由来のマイクロ RNA・miR-1224-5p が炎症性腸疾患に関連する肝臓での炎症をくどうする：マイクロ RNA 標的分子 aquaporin 8 に焦点を当てた解析」

○ 研究の概要と将来展望

2025 年現在日本で約 29 万人（潰瘍性大腸炎：約 22 万人、クローン病：約 7 万人）の患者が報告されている炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease: IBD）は、厚生労働省から難病に指定されており、遺伝的、免疫学的、環境的な要因が複雑に絡み合っ起こる腸管炎症疾患であり、腸だけでなく肝臓などの遠隔臓器にも炎症が波及するが、その詳細な病態メカニズムについては十分に解明されていない。腸管上皮細胞は、IBD の進行につれてバリア機能の低下だけでなく、サイトカインやマイクロ RNA を含む炎症性メディエーターを放出し病態の増悪に寄与すると考えられるが、IBD の病態や随伴する肝傷害の詳細な機序は完全には理解されていない。我々は、miRNAs に着目し、IBD マウスモデルの腸管上皮細胞を用いた独自の研究で、腸炎により発現量が大きく変化するマイクロ RNA と、その標的の RNA 干渉を介した相関関係をバイオインフォマティクス・ツールで解析し、その結果を定量 PCR で検証することにより、病態制御因子候補としてマイクロ RNA miR-1224-5p の発現上昇とその標的である aquaporin 8 (AQP8) の発現低下を見出した (Lee et al. Sci Rep. 2015)。細胞膜チャンネルタンパクである AQP8 は、活性酸素種 (ROS) の汲み出しに関与し、その機能低下は細胞傷害につながる。AQP8 は大腸炎モデルや IBD 患者の双方で低下し、IBD 病変と関連性を持つ可能性が示唆される。しかし、AQP8 減少が腸管や肝臓に炎症を誘導し、AQP8 発現の正常化に治療効果があるのかどうかについては十分には解明されていない。最近、肝臓や腸管に強く発現する核内受容体ファルネソイド X 受容体 (FXR) の低分子アゴニスト

(GW4064) が、肝細胞で AQP8 の発現上昇を引き起こし、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) マウスでの慢性肝炎の症状を改善することが知られている。そして、IBD 患者で NAFLD が高率に発生するとの報告もある。そこで我々は、前臨床や臨床試験で慢性肝炎に対する治療薬として使用されている FXR アゴニストが、腸炎と付随する肝炎の双方の治療薬として、ドラッグ・リポジショニングの可能性を着想するに至った。我々の研究仮説は、
「IBD にともない腸管上皮細胞は炎症誘導性 cell free-(cf-)miR-1224-5p を分泌し、オートクライン、パラクライン的に腸管上皮に働くだけでなく、循環して腸肝にも到達し AQP8 の発現を低下させ、腸組織の炎症亢進と細胞傷害のみならず遠隔臓器 (肝) での慢性肝炎を

増悪させる」である（図1）。本申請では、腸管上皮細胞株（Caco-2）、腸管上皮由来のオルガノイド、肝細胞株（Hepa1-6）を用いた in vitro の系で、miR-1224-5p が AQP8 を抑制するのか、そして AQP8 の抑制が、炎症亢進と ROS 蓄積をきたし、細胞傷害とバリア機能破綻をきたすのかを探求する。さらに、IBD モデルで FXR アゴニストを用いて AQP8 の発現を上昇させることが、腸炎と付随する肝炎の改善につながるかどうかを検討する。

いくつかの FXR アゴニストが全臨床試験で肝臓の炎症を抑制することが示されてきた。FRX アゴニストの一つオベチコール酸(OCA; Ocaliva)は原発性胆汁性胆管炎の治療薬として2016年にFDAに認可され

ていたが、肝毒素などの副作用のためFDAから使用を制限する勧告を受け、さらにその後非アルコール性脂肪性肝炎の第3相臨床試験が失敗に終わり、2025年製薬会社は自主的にOCAの販売

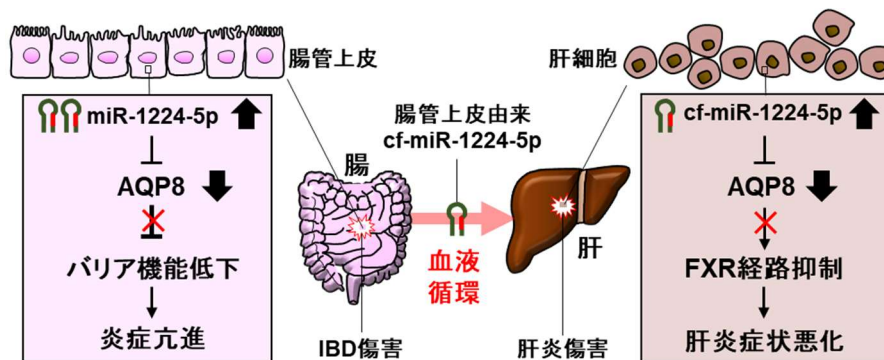


図1: 腸上皮由来の炎症促進性cf-miR-1224-5pによるAQP8低下が、腸肝軸 (Gut-Liver Axis)を通じて遠隔臓器(肝)で慢性肝炎の増悪をもたらす

を中止した。本研究で使用される GW4064 は肝炎治療薬として開発された FXR アゴニストであるが、最近になって AQP8 の転写を促進し発現を上昇させることが報告された。GW4064 は前臨床肥満マウスモデルで脂肪肝の症状を改善する効果が示されているが腸炎に対する効果は不明である。本研究は、腸炎とそれに随伴する肝炎が、腸管上皮が分泌する cf-miR-1224-5p により繋がる病態であり、両臓器における AQP8 低下と ROS 産生増加が細胞傷害を起こしていると考えられる。GW4064 が、IBD マウスモデルで両臓器での AQP8 発現正常化（上昇）を誘導し、その結果臓器障害を軽減する可能性を検討するというトランスレーション・リサーチ的に価値の高い創造的な基礎研究である。

本研究は、独自に見いだしたIBD病態因子候補miR-1224-5p上昇とその標的分子AQP8の低下が、IBDと随伴する肝炎の病態を抑制する可能性を検討することを目的とし、日本発の独自性の高い価値を持つ。さらに、NAFLDマウスで炎症の軽減効果を示したFXRアゴニストGW4064を、IBDの腸と肝臓での炎症と組織傷害を抑制する治療薬としてドラッグ・リポジショニングする研究仮説と戦略は新規性と創造性が高く、将来的に世界を牽引する可能性が高い。また本研究仮説が証明されれば、国内外の製薬会社と共同で、さらなる前臨床試験や臨床試験を行い、世界の研究の発展に貢献することが期待される。

○ 本研究に関連する代表的な原書学術論文（5編）

1. miR-200c-3p regulates $\alpha 4$ integrin-mediated T cell adhesion and migration. Mokmued K, Obeng G, Kawamoto E, Caidengbate S, Leangpanich S, Akama Y, Gaowa A, Shimaoka M, **Park EJ**. Experimental Cell Research. 2024 Jul 15;440(2): 114146
2. MicroRNA profiles in intestinal epithelial cells in a mouse model of sepsis. Caidengbate S, Akama Y, Banerjee A, Mokmued K, Kawamoto E, Gaowa A, McCullough LD, Shimaoka M, Lee J, **Park EJ**. Cells. 2023. 12(5): 726
3. miRNA-200c-3p targets talin-1 to regulate integrin-mediated cell adhesion. Obeng G, **Park EJ**, Appiah MG, Kawamoto E, Gaowa A, Shimaoka M. Scientific Reports. 2021

Nov 3;11(1): 21597

4. Exosomal regulation of lymphocyte homing to the gut. **Park EJ**, Prajuabjinda O, Soe ZY, Darkwah S, Appiah MG, Kawamoto E, Momose F, Shiku H, Shimaoka M. Blood Advances. 2019 Jan 8;3(1): 1-11

5. Profiles of microRNA networks in intestinal epithelial cells in a mouse model of colitis. Lee J, **Park EJ**, Yuki Y, Ahmad S, Mizuguchi K, Ishii KJ, Shimaoka M, Kiyono H. Scientific Reports. 2015. 5: 18174

○ 略歴

学歴

1993年 2月	成均館大学校自然科学大学生命科学科 卒業
1995年 2月	成均館大学校自然科学大学院 (修士) 卒業
2004年 3月	大阪大学大学院医学系研究科 博士課程修了

職歴・研究歴

1994年～1999年	MOGAM Institute for Biomedical Research 研究員・先任研究員
2004年～2009年	ハーバード大学医学部 ポスドク研究員
2009年～2011年	ハーバード大学医学部 講師
2012年～2014年	東京大学医科学研究所 特任助教
2014年～現在	三重大学大学院医学系研究科 准教授

○ 専門分野

免疫学、分子病態学

○ 医学博士、専門医資格など

医学博士 (平成 16 年 3 月)

日本免疫学会 評議員

日本血栓止血学会 代議員

日本 Shock 学会 正会員