

総説

炎症性腸疾患の病態解明と 新たな治療戦略の開拓

林 周作*

京都薬科大学 薬物治療学分野

腸管粘膜は絶えず微生物や食物抗原などの外界と接しており、腸管の恒常性を維持するために、腸管粘膜免疫系を中心とした高度な粘膜バリア機構が発達している。よって、腸管粘膜免疫系の異常による粘膜バリア機構の破綻は、炎症性腸疾患（IBD）に代表される様々な腸管免疫関連疾患の引き金となる。筆者は、IBDの病態解明研究の成果を基に、「炎症により傷害された腸管粘膜の治癒を促し粘膜バリア機構を再生させることで、再燃する悪循環を断ち切り長期寛解維持を実現させる」というIBDに対する新たな治療コンセプトを掲げている。本コンセプトを実証するため、腸管マクロファージでのIL-10産生を亢進する薬物の探索研究および傷害された腸管粘膜の治癒を制御するメカニズムの解明研究に取り組んでいる。本総説では、これらの研究に焦点を当て、筆者がこれまでに見出してきた成果を中心に概説する。

キーワード：粘膜バリア、粘膜治癒、腸管マクロファージ、腸管上皮細胞、再燃予防

受付日：2024年8月22日、受理日：2024年11月7日

はじめに

腸管粘膜は絶えず微生物や食物抗原などの外界と接しており、腸管の恒常性を維持するために、腸管粘膜免疫系を中心とした高度な粘膜バリア機構が発達している。よって、腸管粘膜免疫系の異常による粘膜バリア機構の破綻は、様々な腸管免疫関連疾患の引き金となる。筆者は、腸管免疫関連疾患の中でも、原因不明の慢性炎症疾患であり、近年患者数が増加している炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease: IBD）に着目して、IBDの病態解明ならびに、その知

見を基にしたIBDに対する新たな治療戦略の開拓、および創薬の有用な標的因子の探索研究に取り組んでいる。本総説では、筆者がこれまで見出してきた研究成果について概説する。

炎症性腸疾患（IBD）

IBDは、腸に炎症が起きる多くの疾患のうち、特に潰瘍性大腸炎（Ulcerative colitis: UC）およびクローン病（Crohn's disease: CD）を指す。両疾患は、慢性的に腹痛、下痢、下血をきたし、症状の再燃と寛解を繰り返しながら慢性化する、厚生労働省の指定難病の1つである。世界的にIBD患者数は年々増加しており、現在、わが国では、UC患者が22万人、CD患者が7

*連絡先：

〒607-8414 京都市山科区御陵中内町5
京都薬科大学 薬物治療学分野

万人いると考えられている。IBD の病因は未だ不明であるが、遺伝的素因、環境因子および免疫応答異常が関与する多因子疾患であると認識されている^{1,2)}。とりわけ、自己の身体を守るために働く腸管粘膜免疫機構が正常に機能しないために、腸そのものや本来共存すべき腸内細菌に対して過剰な免疫応答が攻撃的に働いてしまうことが原因の一端ではないかと考えられている。

慢性炎症である IBD は大腸がんのリスクファクターであり、中でも UC は発症後、罹病期間に依存して大腸がんのリスクが高くなることが報告されている³⁾。IBD 関連大腸がんモデルを用いた研究から、腸管粘膜に存在する免疫細胞が炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -6 を多量に産生し、IL-6 が、腸管上皮細胞での signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) を活性化することが、腫瘍形成に重要なイベントであると示されている⁴⁾。これまでに筆者は、腸管粘膜の CD4 陽性 T 細胞に発現する $\alpha 7$ 型ニコチン性アセチルコリン受容体の活性化を介するコリン性抗炎症機構が、CD4 陽性 T 細胞の IL-6 産生

を抑制し、腸管上皮細胞での STAT3 の活性化を阻害することで、大腸炎だけでなく IBD 関連大腸発がんモデルにおける腫瘍形成を抑制することを報告している⁵⁾。

現在、IBD の治療目標は、発症・再燃による急性期炎症を抑制することから、再燃を繰り返す悪循環を断ち切り、長期寛解維持を実現することに移行している。既存の IBD 治療薬は、急性期炎症の抑制を目的に開発されてきており、再燃予防や寛解維持を目的に開発されたものはない。故に実際には、再燃の予防または寛解の維持に用いられる治療薬の選択肢は少なく、長期の寛解維持を可能とする有用な治療薬の創出が求められている。これまでに筆者は、IBD における腸管粘膜免疫システム、特に腸管マクロファージの病態生理学的役割の解明研究を行い、その知見を基に、「炎症によって傷害された腸管粘膜の治癒を促し粘膜バリア機構を再生させることで、再燃する悪循環を断ち切り、長期寛解維持を実現させる」という IBD の新たな治療コンセプトを掲げている (図 1)。本コンセプトが、IBD の治療戦略として有用であることを証明するために、腸管マクロファージ

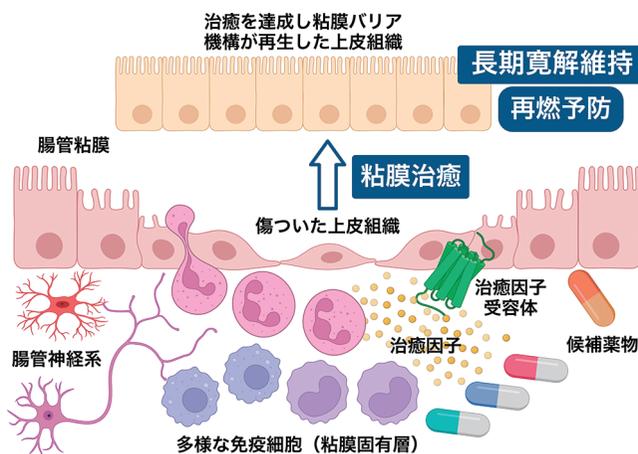


図 1 Scheme of the therapeutic concept for IBD aiming to prevent relapse and maintain long-term remission (再燃予防と長期寛解維持を目指す IBD の治療コンセプトの図)

において抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生を亢進させる薬物の探索, ならびに腸管粘膜の治癒の病態生理を理解するため, その制御機構を解明する研究を進めている。

また, サイトカイン IL-4 および IL-13 の受容体である IL-4Rα サブユニットを欠損した遺伝子改変マウスでは, 腸管粘膜のバリア機能が増強されており, 本マウスでは IBD 病態モデルの症状が著明に抑制されることを観察し, 腸管粘膜の恒常性維持における腸管粘膜バリア機構の重要性を報告している⁶⁾。

IBD の新たな治療戦略としての腸管マクロファージにおける IL-10 産生亢進の可能性

正常な腸管粘膜に多く存在する常在性の腸管マクロファージは, 抗炎症性サイトカインである IL-10 を自発的に産生・分泌することにより, 自己や他の免疫細胞を抑制的に制御することで腸管粘膜の恒常性維持に寄与していることが明らかにされている^{7,8)}。一方, 炎症が起きた腸管粘膜に存在する腸管マクロファージは, 粘膜内に侵入した腸内細菌の刺激に反応して多量の炎症性サイトカインを産生し, 更なる炎症と腸管粘膜に傷害を引き起こす^{9,10)}。

IBD における腸管マクロファージの病態生理学的役割を研究する過程で, 筆者は, 免疫機構において様々な役割を担う脂質キナーゼ phosphoinositide 3-kinase (PI3K) の制御サブユニットの 1 つである p85α に注目した。p85α は, 免疫細胞に豊富に発現しており, 樹状細胞¹¹⁾, マクロファージ¹²⁾ またはマスト細胞¹³⁾ などの自然免疫細胞の発生や機能調節に重要であることが知られているが, 腸管マクロファージにおける役割については不明であった。そこで, IBD 病態における p85α の役割について, p85α 欠損マウスを用い, 腸管マクロファージの機能制御

に焦点を当て研究を行った。p85α 欠損マウスでは, IBD モデルとして最も頻用されているデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘起大腸炎の発症が, 野生型マウスに比べて顕著に抑制されており, p85α 欠損マウスの腸管マクロファージは IL-10 を高産生していることを見出した。さらに, p85α 欠損マウス由来のマクロファージの移入は, 野生型マウスでの DSS 誘起大腸炎の発症を抑制し, この病態改善効果は抗 IL-10 抗体の投与により消失した。よって, p85α 欠損マウスの腸管マクロファージは, 腸管粘膜における IL-10 の産生亢進を介して DSS 誘起大腸炎の病態を改善することが強く示唆された¹⁴⁾。

IL-10 は, 腸管粘膜の恒常性維持に必須であることが知られている。IL-10 欠損マウスは大腸炎を自然発症すること¹⁵⁾, 腸管マクロファージ由来の IL-10 が腸管粘膜における制御性 T 細胞の誘導および維持に寄与していること^{7,8)} が報告されている。また, 若年期に重篤な IBD を発症した患者では, IL-10 受容体の変異が認められる症例が多く, IL-10 が腸管粘膜にて正常に機能しておらず, あらゆる治療法が無効であったが, 骨髄移植により劇的に IBD 病態が改善したことが報告されている¹⁶⁾。よって, IL-10 が腸管粘膜で機能するためには, 腸管マクロファージを含む骨髄造血幹細胞由来の細胞が重要であると認識されている。近年, 腸管マクロファージ由来の IL-10 が傷害された腸管粘膜の治癒に寄与することが報告されている¹⁷⁾。また筆者らは, 常在性マクロファージを除去した遺伝子改変マウスでは, DSS 誘起大腸炎後の回復反応が野生型マウスに比べて遅延することを見出している。これらの知見は, 炎症後の回復反応には腸管マクロファージ由来の IL-10 が必要であることを示している。

以上のことから筆者は, 腸管マクロファージにおける IL-10 産生を亢進することは, 腸管粘

膜の IL-10 を単なる抗炎症薬として寛解導入に用いるだけでなく、炎症によって傷害された腸管粘膜の治癒を促進することで長期寛解維持を実現する有用な新規治療法となるのではないかと考えた。

そこで、腸管マクロファージにおける IL-10 産生を亢進する薬物の探索を和漢薬や天然薬物を創薬リソースとして開始した。和漢薬は、複数の薬理作用を持つ多成分系の薬物であり、恒常性の維持や生体のバランスに重きを置いている。これまでに筆者らは、生体の免疫制御システムが、和漢薬の主要な治療標的となり得ることを、腸管免疫関連疾患モデルを用いて明らかにしてきた。すなわち、柴苓湯が抗がん剤の投与により引き起こされる腸炎を改善すること¹⁸⁾、大建中湯が IBD 関連大腸発がんモデルにおける腫瘍形成を抑制すること¹⁹⁾を報告してきた。したがって和漢薬には、腸管マクロファージの IL-10 産生の亢進を介して、IBD において破綻した腸管の恒常性を取り戻すことにより、長期寛解維持の実現を達成する治療コンセプトに適合するものが存在しており、創薬研究の突破口となる可能性が考えられる。

腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進する薬物の探索を目的として、まず和漢薬ライブラリーに含まれる 96 種類の生薬由来化合物を用いて、骨髓造血幹細胞から分化させたマクロファージ (BMDM) の IL-10 タンパク質分泌を指標にスクリーニングを行った。その結果、Berberine を候補薬物として見出した。Berberine は、BMDM の IL-10 分泌を濃度依存的に上昇させ、BMDM における IL-10 mRNA 発現を上昇させたことから、Berberine は BMDM における IL-10 の産生を亢進することが示唆された。また、Berberine を正常マウスに 1 週間経口投与したところ、Berberine は、溶媒投与群と比較して腸管における IL-10 mRNA 発現を有意に上昇させた。そこで、DSS 誘起大腸炎モデルを応

用した IBD 再燃モデルを作製し、IBD 病態における再燃に対する Berberine の薬効を評価した。その結果、Berberine は炎症により傷害された腸管粘膜の治癒を促すことで、IBD 病態における再燃を溶媒投与群と比較して抑制する可能性が考えられた。さらに、Berberine が腸管マクロファージの IL-10 産生を亢進するメカニズムを明らかにする目的で drug affinity responsive target stability 解析を行ったところ、Berberine は、マクロファージにおいて fatty acid synthase (FAS) に直接結合し、FAS の活性化を介して IL-10 産生を亢進することが示唆された。以上の結果から、Berberine などの腸管マクロファージでの IL-10 産生を亢進させる薬物は、炎症により傷害された腸管粘膜の治癒を促し粘膜バリアを再生させることで、再燃をさせずに長期寛解維持を実現するというコンセプトをもつ IBD に対する有用な治療薬のシード化合物となる可能性が期待される。

また、正常な腸管粘膜において腸管マクロファージが腸内細菌によって産生される短鎖脂肪酸の受容体である GPR41 を発現する腸管神経と近接していることを見出し、IBD 病態では、この近接が高頻度に観察されることを報告している²⁰⁾。本知見は、腸管粘膜における免疫系と神経系とのクロストークが IBD の病態制御に関与する可能性を示唆するものであり、腸内細菌叢-腸管神経系-腸管マクロファージによる腸管粘膜の恒常性維持ならびに病態生理学的意義の解明を目指して、現在、研究を進めている。

傷害された腸管粘膜の治癒における BLT1 受容体を介した新たな制御メカニズム

炎症や物理的傷害によりダメージを受けた腸管粘膜では、上皮細胞と免疫細胞のクロストークを中心とする粘膜治癒によって粘膜バリアの再生が行われる²¹⁾。近年、粘膜治癒は腸管上皮

細胞の増殖因子のみによって促される単純なものではなく、炎症性メディエーターも寄与する非常に複雑なイベントであること^{22,23)}が明らかにされつつあるが、粘膜治癒に関する研究は発展途上である。

腸管での急性および慢性炎症は、上皮の損傷に関連しており、びらんや潰瘍の形で粘膜の傷を引き起こす。粘膜での損傷にตอบสนองして、腸管上皮細胞は活発な遊走能かつ増殖能を示し、損傷部をカバーかつ上皮自身がターンオーバーすることで、粘膜バリアを再生する。この粘膜治癒イベントは、上皮細胞と好中球、単球やマクロファージなどの免疫細胞および間質細胞などがサイトカインや脂質メディエーターを介して、時空間的にクロストークすることで精巧かつ複雑に調節されている。これまでに Nusrat 教授らは、粘膜治癒において好中球が重要な役割を担っていることを観察していたが、その詳細なメカニズムは不明であった。

好中球は、脂質メディエーターであるロイコトリエン B₄ (LTB₄) を分泌し、LTB₄ はその受容体 BLT1 に結合して炎症環境への好中球を含む免疫細胞の遊走を促す。これまでに IBD 患者の腸管粘膜にて LTB₄ レベルの上昇が観察されることから、LTB₄-BLT1 経路の活性化は、腸管での炎症病態の形成に関与すると推察されてきた²⁴⁾。一方、炎症と密接に関連する粘膜治癒ではこれまで炎症を惹起するとされてきた因子が、上皮細胞に作用して粘膜治癒を促すことが次々と明らかにされてきている。しかし、粘膜治癒における LTB₄-BLT1 経路の病態生理学的意義については、腸管上皮細胞での BLT1 の存在を含めてこれまで知られていなかった。そこで筆者は、腸管での粘膜治癒を制御するメカニズムの一端を解明するために、本研究分野の第一人者であるミシガン大学医学部の Nusrat Asma 教授との国際共同研究を実施し、炎症性メディエーターとして認識されている LTB₄ とその受

容体である BLT1 の経路が腸管粘膜の粘膜治癒において担う役割を検証した。その結果、ヒトおよびマウス腸管上皮細胞には BLT1 受容体が発現しており、腸管上皮細胞の BLT1 受容体が傷害された腸管粘膜の粘膜治癒を促進する役割を担うことを細胞レベルおよび生体レベルにおいて証明した²⁵⁾。即ち、炎症環境下では、ヒト（炎症性腸疾患患者の腸管粘膜サンプル）およびマウス（大腸内視鏡下で生検にて腸管粘膜に傷を作製したモデルの腸管粘膜サンプル）腸管上皮細胞での BLT1 発現が著明に上昇していた。興味深いことに、治癒部位に隣接する陰窩の基部（未分化な腸管上皮幹細胞が存在する）に位置する腸管上皮細胞で、BLT1 が高度に発現していることを観察した。次に、傷害後の腸管上皮細胞の治癒反応における LTB₄-BLT1 経路の役割を検証した。ヒト腸管粘膜の腸管上皮幹細胞から作製した腸管オルガノイドを用いた実験系において、LTB₄ は腸管上皮細胞の遊走を亢進することによって傷害後の腸管上皮細胞の治癒を促し、この LTB₄ の効果は BLT1 アンタゴニストの前処置により抑制された。また、野生型マウスの腸管上皮幹細胞から作製した腸管オルガノイドを用いた実験系においても、ヒト腸管上皮細胞と同様に、LTB₄ による腸管上皮細胞の遊走亢進を介した傷害後の治癒促進作用は BLT1 アンタゴニストの前処置により抑制された。さらに、BLT1 欠損マウス由来の腸管上皮細胞では LTB₄ による遊走亢進作用は認められなかった。よって、LTB₄ による BLT1 の活性化が腸管上皮細胞の遊走を亢進することにより傷害後の腸管上皮細胞の治癒を促すことが示された。最後に、腸管粘膜の治癒における生体内での BLT1 の役割を検証するため、大腸内視鏡下で生検にて腸管粘膜に傷を作製してその後の粘膜治癒を評価するマウスモデルを用いた。BLT1 欠損マウスでは野生型マウスと比較して粘膜治癒の顕著な遅延が観察された。さらに、

野生型と BLT1 欠損マウスから骨髓細胞キメラマウスを作製し、腸管粘膜の治癒を評価したところ、免疫細胞以外の主に上皮細胞に発現する BLT1 が腸管での粘膜治癒に寄与することが示された。

以上の結果より、LTB₄-BLT1 経路が腸管上皮細胞の遊走を制御しており、腸管上皮細胞に発現する BLT1 は、傷害された腸管粘膜の粘膜治癒において重要な役割を担うことが明らかとなった。

また、これまで好中球などの免疫細胞が LTB₄ を産生すると考えられていたが、筆者らは、腸管上皮細胞が LTB₄ 合成酵素を発現しており、LTB₄ を産生すること、傷害後に腸管上皮細胞での LTB₄ 産生が上昇することを見出し、粘膜治癒の制御における腸管上皮細胞由来の LTB₄ の詳細な役割の解明が期待される。

おわりに

近年、超早期精密医療の確立を目指して、超早期に疾患の予測・予防をする方法の創出が強く望まれている。筆者は、IBD での再燃を予測し早期に予防的介入を行うことを目的に、遺伝子発現の揺らぎに着目して健康状態から疾病状態への遷移を科学的かつ客観的に捉える新たな数理学的手法を応用した研究に着手している。また、腸管粘膜の治癒の制御に関する先端的研究の開拓を試みている。

今後、これまでの研究成果と共に新たな取り組みの研究成果を深化させ、腸管粘膜バリア機構ならびにその破綻メカニズムの解明を行い、再燃予防または長期寛解維持の実現を目指して、IBD の有用な新規治療戦略、治療薬の創出に繋がる研究の開拓に引き続き挑戦していく。

【謝辞】

本総説で概説した研究の多くは、著者が所属していた富山大学 和漢医薬学総合研究所 消化管生理学分野で得られた成果である。分野の主宰者である門脇 真教授（現富山大学 名誉教授）の御助言および御協力の下に開始した研究であり、この場を借りて深甚の謝意を表します。また、研究の遂行に当たり多大な御助力を頂いた山本 武 先生（現金沢学院大学 准教授）に心より感謝申し上げます。今回紹介した研究の多くは、消化管生理学分野に所属した大学院生、学部学生と一緒に取り組んだものであり、彼、彼女たちの多大なご協力に深く感謝いたします。

傷害された腸管粘膜の治癒における BLT1 受容体の役割の解明は、ミシガン大学医学部の Parkos-Nusrat ラボで実施した研究であり、国際共同研究の機会を与えて頂いたラボの共同主宰者である Nusrat Asma 教授ならびに Parkos A. Charles 教授に心より感謝申し上げます。また、共に研究に取り組んだ Quiros Miguel 博士を始め Parkos-Nusrat ラボのメンバーに深く感謝いたします。

最後に、本総説執筆の機会を与えて頂いた京都薬科大学紀要 前編集委員長 古田 巧 教授、現編集委員長 加藤 伸一 教授および関係者の方々に感謝いたします。

【引用文献】

- 1) Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med.* **2020**, 383, 2652–2664.
- 2) Rudbaek JJ, Agrawal M, Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Jess T. Deciphering the different phase of preclinical inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2024**, 21, 86–100.
- 3) Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* **2001**, 48, 526–535.
- 4) Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu GY, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. *Cancer Cell.* **2009**, 15, 103–113.
- 5) Hayashi S, Hamada T, Zaidi FS, Oshiro M, Lee J, Yamamoto T, Ishii Y, Sasahara M, Kadowaki M. Nicotine suppresses acute colitis and colonic tumorigenesis associated with chronic colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* **2014**, 307, G968–G978.

- 6) Hertati A, Hayashi S, Ogawa Y, Yamamoto T, Kadowaki M. Interleukin-4 receptor α subunit deficiency alleviates murine intestinal inflammation in vivo through the enhancement of intestinal mucosal barrier function. *Front Pharmacol.* **2020**, 11, 573470.
- 7) Denning TL, Wang YC, Patel SR, Williams IR, Pulendran B. Lamina propria macrophages and dendritic cells differentially induce regulatory and interleukin 17-producing T cell responses. *Nat Immunol.* **2007**, 8, 1086–1094.
- 8) Murai M, Turovskaya O, Kim G, Madan R, Karp CL, Cheroutre H, Kronenberg M. Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis. *Nat Immunol.* **2009**, 10, 1178–1184.
- 9) Platt AM, Bain CC, Bordon Y, Sester DP, Mowat AM. An independent subset of TLR expressing CCR2-dependent macrophages promotes colonic inflammation. *J Immunol.* **2010**, 184, 6843–6854.
- 10) Zigmund E, Varol C, Farache J, Elmaliyah E, Satpathy AT, Friedlander G, Mack M, Shpigel N, Boneca IG, Murphy KM, Shakhar G, Halpern Z, Jung S. Ly6C hi monocytes in the inflamed colon give rise to proinflammatory effector cells and migratory antigen-presenting cells. *Immunity.* **2012**, 37, 1076–1090.
- 11) Fukao T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Matsuda S, Asano T, Kadowaki T, Takeuchi T, Koyasu S. PI3K-mediated negative feedback regulation of IL-12 production in DCs. *Nat Immunol.* **2002**, 3, 875–881.
- 12) Munugalavada V, Borneo J, Ingram DA, Kapur R. p85 α subunit of class IA PI-3 kinase is crucial for macrophage growth and migration. *Blood.* **2005**, 106, 103–109.
- 13) Fukao T, Yamada T, Tanabe M, Terauchi Y, Ota T, Takayama T, Asano T, Takeuchi T, Kadowaki T, Hata Ji J, Koyasu S. Selective loss of gastrointestinal mast cells and impaired immunity in PI3K-deficient mice. *Nat Immunol.* **2002**, 3, 295–304.
- 14) Hayashi S, Hamada T, Zinsou DGA, Oshiro M, Itoi K, Yamamoto T, Kadowaki M. PI3K p85 α subunit-deficient macrophages protect mice from acute colitis due to the enhancement of IL-10 production. *Sci Rep.* **2017**, 7, 6187.
- 15) Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell.* **1993**, 75, 263–274.
- 16) Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* **2009**, 361, 2033–2045.
- 17) Quiros M, Nishio H, Neumann PA, Siuda D, Brazil JC, Azcutia V, Hilgarth R, O'Leary MN, Garcia-Hernandez V, Leoni G, Feng M, Bernal G, Williams H, Dedhia PH, Gerner-Smidt C, Spence J, Parkos CA, Denning TL, Nusrat A. Macrophage-derived IL-10 mediates mucosal repair by epithelial WISP-1 signaling. *J Clin Invest.* **2017**, 127, 3510–3520.
- 18) Kato S, Hayashi S, Kitahara Y, Nagasawa K, Aono H, Shibata J, Utsumi D, Amagase K, Kadowaki M. Saireito (TJ-114), a Japanese traditional herbal medicine, reduces 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice by inhibiting cytokine-mediated apoptosis in intestinal crypt cells. *PLoS One.* **2015**, 10, e0116213.
- 19) Sawada R, Iwata M, Umezaki M, Usui Y, Kobayashi T, Kubono T, Hayashi S, Kadowaki M, Yamanishi Y. Kampo DB, database of predicted targets and functional annotations of natural medicines. *Sci Rep.* **2018**, 8, 11216.
- 20) Hertati A, Hayashi S, Ogata H, Miyata K, Kato R, Yamamoto T, Kadowaki M. Morphological elucidation of short-chain fatty acid receptor GPR41-positive enteric sensory neurons in the colon of mice with dextran sulfate sodium-induced colitis. *Heliyon.* **2020**, 6, e05647.
- 21) Brazil JC, Quiros M, Nusrat A, Parkos CA. Innate immune cell-epithelial crosstalk during wound repair. *J Clin Invest.* **2019**, 129, 2983–2993.
- 22) Birkl D, Quiros M, García-Hernández V, Zhou DW, Brazil JC, Hilgarth R, Keeney J, Yulis M, Bruewer M, García AJ, O'Leary MN, Parkos CA, Nusrat A. TNF α promotes mucosal wound repair through enhanced platelet activating factor receptor signaling in the epithelium. *Mucosal Immunol.* **2019**, 12, 909–918.
- 23) Quiros M, Nusrat A. Saving problematic mucosae: SPMs in intestinal mucosal inflammation and repair. *Trends Mol Med.* **2019**, 25, 124–135.
- 24) Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B₄ by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* **1984**, 86, 453–460.

25) Hayashi S, Muraleedharan CK, Oku M, Tomar S, Hogan SP, Quiros M, Parkos CA, Nusrat A. Intestinal

epithelial BLT1 promotes mucosal repair. *JCI Insight*. 2022, 7, e162392.

Unraveling the Pathogenesis and Developing New Therapeutic Strategies for Inflammatory Bowel Disease

Shusaku Hayashi

Laboratory of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Division of Pathological Sciences, Kyoto Pharmaceutical University

The breakdown of the intestinal mucosal barrier has been shown to play a key role in the pathogenesis of intestinal immune-related disorders such as inflammatory bowel disease (IBD). IBD is a chronic inflammatory disorder with intermittent episodes of remission and relapse, and the incidence of IBD in Japan has risen dramatically in recent decades. Although sustained remission has recently been recognized as an important goal of IBD therapy, there are not many treatment options aimed at preventing relapse or maintaining long-term remission. Based on our results of unravelling research into the pathogenesis of IBD, the authors propose a new therapeutic strategy for IBD: “By promoting the healing of intestinal mucosa injured by inflammation and regenerating the mucosal barrier, it eliminates vicious cycle of relapse and maintains long-term remission.” To prove this concept, we address to discover candidate drugs that enhance interleukin-10 production in intestinal macrophages and to elucidate the novel mechanisms that orchestrate the healing of damaged intestinal mucosa. This review focuses on these studies and provides an overview of our recent findings.

Keywords: Mucosal barrier, Mucosal repair, Intestinal macrophages, Intestinal epithelial cells, Preventing relapse