

解禁日時:平成 29 年 8 月 2 日(水)午前2時(日本時間)

プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 29 年 7 月 31 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「オートファジーが腸上皮幹細胞維持と腸再生に必要不可欠なことを発見」 — 腸管障害疾患の治療法開発に期待 —

【ポイント】

- オートファジーは、細胞内タンパク質分解機構の1つであり、生体の恒常性維持に重要です。オートファジーの異常は様々な疾患発症に関与します。
- 腸上皮幹細胞は、腸上皮細胞を生み出す源の細胞です。
- 本研究では、腸上皮幹細胞のオートファジーが活性酸素種(ROS)等の生産調節等を介して、腸上皮幹細胞の維持と腸上皮損傷後の再生に必要不可欠なことを見出しました。
- この研究成果は、腸管障害疾患の新たな治療法開発につながることを期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体防御学の榑木俊聡(おおてき としあき)教授らの研究グループは、オートファジーが腸上皮幹細胞の維持に必要不可欠であることを発見しました。この研究成果は、国際科学誌 Cell Reports(セルレポート)の2017年8月1日午後12時(米国東部標準時間)オンライン速報版で発表されます。

【研究の背景】

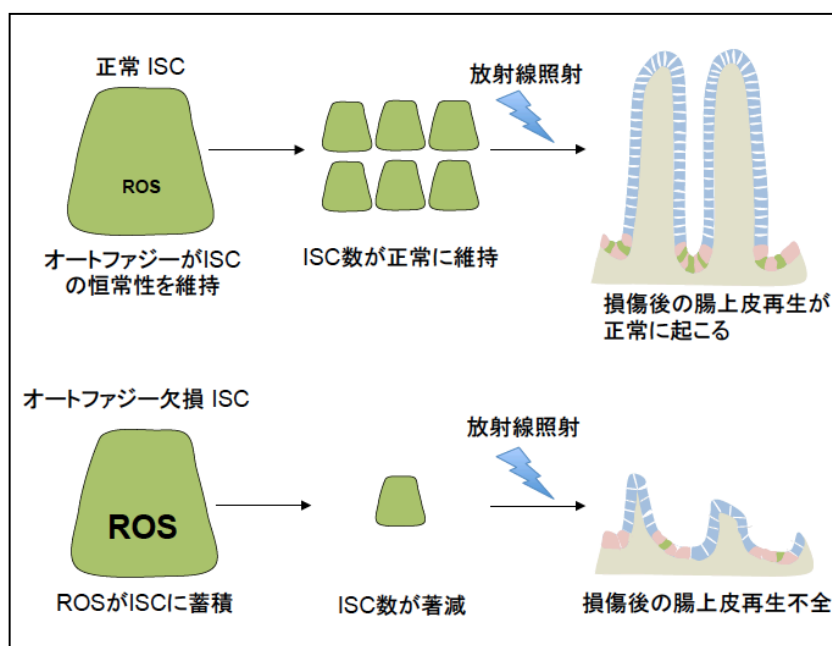
オートファジーは、細胞内の変性タンパク質やダメージを受けた小器官を分解する機構であり、生体の恒常性維持に重要です。同機構の異常が様々な疾患発症の原因になることも数多く報告されています。近年、増加傾向にある炎症性腸疾患(IBD)の発症にもオートファジーが関与し、ヒト及びマウスにおけるオートファジー関連遺伝子 *Atg16L1* の変異が、パネート細胞^{注1)}からの抗菌ペプチド産生低下等を介してクローン病発症に関与することが報告されています。

腸上皮幹細胞(ISC)は腸上皮の源となる細胞です。ISCは絨毛陰窩にパネート細胞と隣り合わせに存在し、高い自己複製能と上皮細胞への分化能をもち、2-5日ですべての腸上皮細胞を新しいものに入れ替えます。一方、腸上皮再生の起点となるISCにおけるオートファジーの役割は、これまで不明でした。

【研究成果の概要】

研究グループは、ISCにおけるオートファジーの役割を検討しました。最初に、ISCで常時オートファジー機構が活性化していることを複数の指標(LC3の発現、p62の低下等)で明らかにしました。次に、腸上皮細胞のみでオートファジー関連遺伝 *Atg5* を欠損するマウス(*Atg5^{ΔEC}* マウス)を作製して解析したところ、*Atg5^{ΔEC}* マウスのISC数はコントロールマウスに比較して著減しており、放射線照射後の腸上皮再生に障害があることを見出しました。同マウスの腸上皮再生不全は、5-FU誘導性腸炎でも観察されました。また、腸上皮のうちパネート細胞のみオートファジー機構が正常に機能するマウスでも、ISC数の低下並びに放射線照射による再生不全が観察されたことから、ISC

自身のオートファジー機構の破綻が、パネート細胞非依存性に、腸上皮再生不全をもたらしていることが示唆されました。さらに詳細なメカニズムを追求した結果、オートファジー機構の欠損によるROSの蓄積がISC数減少の一因と考えられました。これらの知見から、オートファジーがISCの維持と腸上皮損傷後の再生に重要な役割を果たしていることが明らかになりました(図)。



【研究成果の意義】

これまでの腸におけるオートファジー研究は、主としてパネート細胞などの機能に関するもので、ISCに着目した研究はありませんでした。研究グループは、腸上皮再生の起点となるISCの恒常性維持と腸上皮損傷後の再生に、ISC自身のオートファジーが重要な役割を果たしていることを初めて明らかにしました。本研究成果は、ISCにおけるオートファジー機構の重要性を示すものであり、同機構を最適化することによって腸上皮損傷を伴う疾患の治療法開発に繋がることが期待されます。

【用語解説】

注1) パネート細胞

小腸の絨毛陰窩に存在し、デフェンシンやリゾチームなどの抗菌物質を産生する。ISCのニッチ細胞としても機能する。

【論文情報】

掲載誌: Cell Reports

論文タイトル: Intrinsic autophagy is required for the maintenance of intestinal stem cells and for irradiation-induced intestinal regeneration

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 先端分子医学研究部門

生体防御学分野 檜木 俊聡(おおてき としあき)

E-mail: ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp TEL 03-5803-4746

浅野 純平(あさの じゅんぺい)

E-mail: asajun.bre@mri.tmd.ac.jp TEL 03-5803-4762

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp