

解禁日時：平成 29 年 12 月 8 日（金）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



国立研究開発法人
日本医療研究開発機構

報道関係各位

平成 29 年 12 月 7 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

「大腸分泌系上皮細胞の可塑性による新たな組織再生・腫瘍発生機構を解明」
— 炎症性腸疾患における粘膜再生治療の開発や腫瘍発生機構の解明に期待 —

【ポイント】

- 大腸分泌系上皮細胞(ATOH1 陽性細胞)は大腸幹細胞から分化し生体恒常性を維持しています。
- 本研究では大腸分泌系上皮細胞が大腸幹細胞の機能を再獲得する「可塑性」を発揮できることを発見しました。
- 平常時と比べより多くの大腸分泌系上皮細胞が「可塑性」を発揮することにより、大腸炎で傷害された粘膜が修復される機構を見出しました。
- 炎症を母地とする大腸腫瘍においても大腸分泌系上皮細胞が「可塑性」を発揮し、腫瘍幹細胞の機能を獲得していることを示しました。

東京医科歯科大学・再生医療研究センター(岡本隆一教授)および大学院医歯学総合研究科消化器病態学分野(渡辺守教授(副学長・理事)、石橋史明大学院生ら)の研究グループは、大腸上皮に内在する分泌系上皮細胞(ATOH1 陽性細胞)が幹細胞性を再獲得する「可塑性」を発揮し、これにより大腸粘膜の恒常性だけでなく、大腸炎における組織再生や大腸炎を母地とする腫瘍の発生に貢献していることを発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金ならびに日本医療研究開発機構「再生医療実現拠点ネットワークプログラム」の支援で実施され、その研究成果は、国際科学誌 Stem Cell Reports(ステム・セル・リポーツ)に、2017 年 12 月 7 日午前 12 時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

【研究の背景】

大腸上皮には大腸上皮幹細胞が存在し、大腸上皮を構成する全ての細胞の源となっています。大腸上皮幹細胞から成熟した大腸上皮細胞が作られる際、まず初めに「吸収系上皮細胞」と「分泌系上皮細胞」^{注 1)}へと分化します。「分泌系上皮細胞」は私達の体の恒常性を保つ上で重要な役割を果たす粘液や消化管ホルモンを分

泌する能力を持つ一群の腸上皮細胞で、転写因子 ATOH1 の働きにより分化することが示されています。

これまで大腸上皮幹細胞から成熟した大腸上皮細胞が作られる過程は一方向に進行するもので、ひとたび分化した大腸上皮細胞が幹細胞として働くことは原則として無いものと考えられて来ました。しかし近年さまざまな組織で組織再生等が必要となった際には、ひとたび分化した細胞が幹細胞性を再獲得する「可塑性」を発揮し得ることが報告されています。一方、大腸上皮の分泌系上皮細胞が「可塑性」を発揮し、幹細胞として組織再生等において役割を果たしているか否かはこれまで不明でした。

【研究成果の概要】

研究グループは大腸分泌系上皮細胞から派生する細胞を系譜追跡 (Lineage Tracing) できるマウス (ATOH1^{tdTomato} マウス) を作成して解析したところ、恒常状態でごく少数の大腸分泌系上皮細胞 (右図中の赤色細胞) が ATOH1 および LGR5 遺伝子を共発現し、幹細胞 (右図中の緑色細胞) として生体内で機能していることを見出しました。次に ATOH1^{tdTomato} マウスにおける DSS (デキストラン硫酸ナトリウム)^{注2)} 誘導性大腸炎で大腸分泌系上皮細胞の系譜追跡を行ったところ、恒常状態と比べて著しく多くの大腸分泌系上皮細胞が幹細胞として機能し、炎症によってできた大腸潰瘍の組織再生に役立っていることが明らかになりました。大腸炎において大腸分泌系上皮細胞が高い「可塑性」と幹細胞性を獲得するメカニズムを追求した結果、炎症環境により誘導される NF-κB 経路の活性化が重要な役割を果たしているものと考えられました。さらに ATOH1^{tdTomato} マウスにおいて大腸炎を母地とする腫瘍を作成し解析したところ、同腫瘍内には大腸分泌系上皮細胞に由来する腫瘍幹細胞が存在し、このような腫瘍の増大に貢献していることが明らかとなりました。

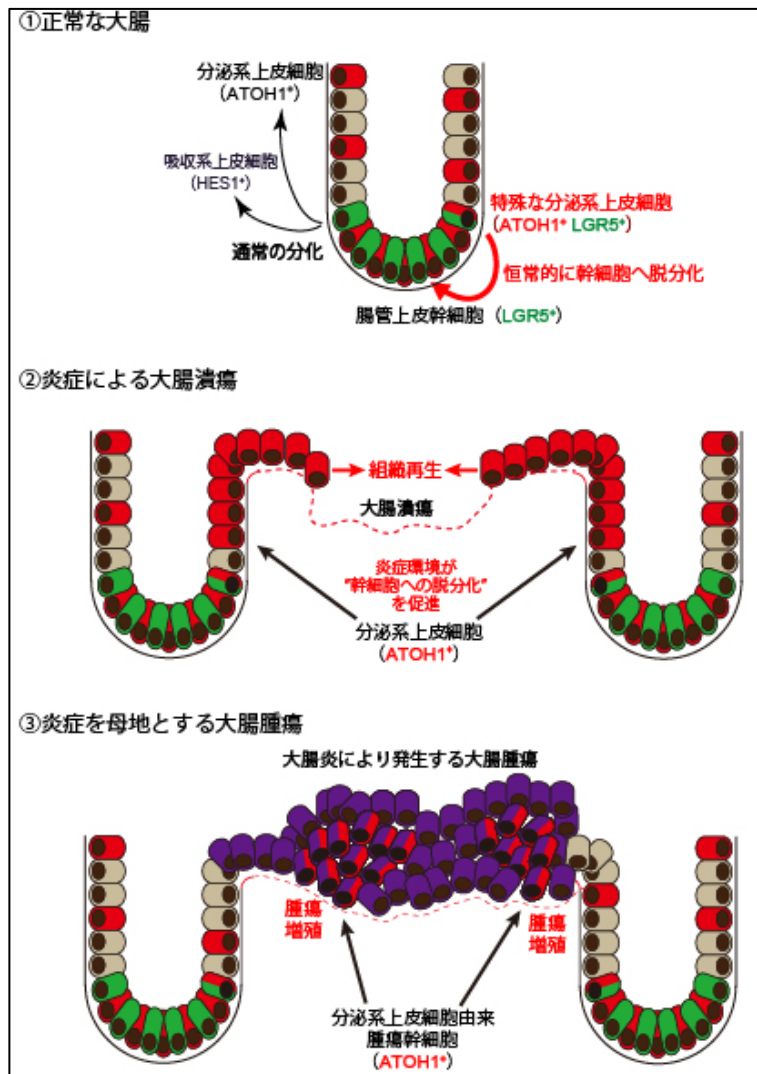


図. 本研究成果の概要

本研究では Atoh1 を発現する大腸分泌系上皮細胞 (赤) が腸上皮幹細胞 (緑) 特有の機能を再獲得することにより、正常な大腸の維持、潰瘍の修復、炎症を母地とする大腸腫瘍の進展にそれぞれ貢献することを明らかにした。

【研究成果の意義】

これまで大腸の分泌系上皮細胞が備えている「可塑性」に着目し、これが生体内のさまざまな病的局面で果たす役割や、これを司る細胞内の仕組みについて明らかにした研究はありませんでした。研究グループは大腸炎で傷害された組織が修復される際、炎症環境により特定の細胞内シグナルが活性化された大腸分泌系上皮細胞が発揮する「可塑性」が重要な役割を果たしていることを初めて明らかとしました。また、大腸炎を母地とする腫瘍の増殖に大腸分泌系上皮細胞に由来する腫瘍幹細胞が重要な役割を果たしていることも初めて明らかとしました。本研究成果は大腸組織の再生や大腸炎を母地とする腫瘍における大腸分泌系上皮細胞の新たな役割を明らかにしたものであり、同細胞の「可塑性」を制御することにより、炎症性腸疾患等における粘膜再生治療の開発や炎症性発がん機構の解明に繋がることが期待されます。

【用語解説】

注 1) 分泌系上皮細胞

大腸上皮に存在し粘液分泌(杯細胞)、ホルモン分泌(内分泌細胞)または IL-25 分泌(タフト細胞)等の機能を有する細胞の総称。同一の分化系譜から成熟分化するものと考えられている。

注 2) DSS (デキストラン硫酸ナトリウム)

飲水中に溶解し経口投与することで大腸粘膜を傷害し、大腸炎を誘発することが知られている。

【論文情報】

掲載誌: Stem Cell Reports

論文タイトル: Contribution of ATOH1+ cells to the homeostasis, repair and tumorigenesis of the colonic epithelium.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学

再生医療研究センター 岡本 隆一(おかもと りゅういち)

E-mail: rokamoto.gast@tmd.ac.jp TEL: 03-5803-5974

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

消化器病態学分野 石橋 史明(いしばし ふみあき)

E-mail: fishibashi.gast@tmd.ac.jp TEL: 03-5803-5877

<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

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 再生医療研究課

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

電話: 03-6870-2220 FAX: 03-6870-2242

E-mail: saisei@amed.go.jp