

解禁日時:2020年5月22日(金)午後6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
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2020年5月20日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「障害を受けた腸の再生の中心的な役割を担う細胞を発見」 — 腸障害疾患の治療法開発に期待 —

【ポイント】

- 腸には強力な再生能力があり、陰窩(いんか)と呼ばれる場所には障害を受けた腸の再生を担う多様な細胞が存在しています。
- しかし、障害を受けた腸の再生を担う最も重要な細胞は不明でした。
- 研究グループは、放射線照射により障害を受けた腸の陰窩に生存している細胞を、細胞の系譜追跡、単一細胞遺伝子発現解析、オルガノイド培養法を駆使して解析した結果、再生を担う最も重要な細胞を発見しました。
- 本研究成果をもとにして、腸障害疾患治療法への応用が期待されます。

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、慶應義塾大学医学部、自治医科大学医学部との共同研究により行った研究成果として、障害を受けた腸再生の中心的な役割を担う細胞を特定しました。この研究成果は、国際科学誌 Scientific Reports(サイエンティフィックレポート)の2020年5月22日午前10時(英国夏時間)にオンライン速報版で発表されます。

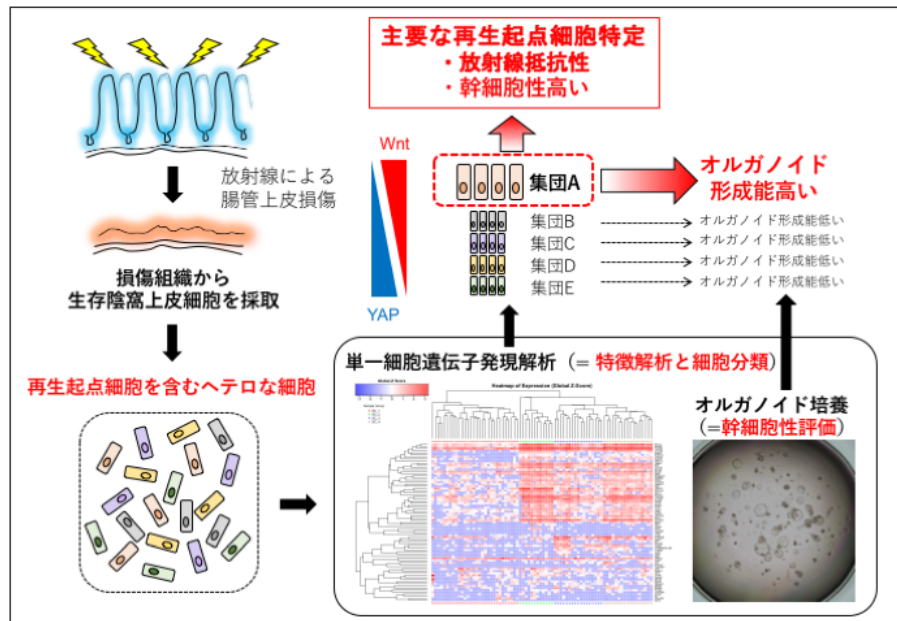
【研究の背景】

腸管上皮は栄養や水分の吸収に加えて、腸内細菌から生体を保護する粘膜バリアとして大切な役割を担っています。陰窩^{*1}には腸再生の源になる幹細胞が存在しており、この幹細胞はLgr5^{*2}を発現しています(Lgr5幹細胞)。多くのLgr5幹細胞は常に活発に増殖し、新しい上皮細胞を供給することで腸管上皮の機能を正常に維持しています。一方、放射線照射により損傷を受けた腸の陰窩では、増殖の活発なLgr5幹細胞が失われますが、生き残ったさまざまな細胞が失われたLgr5幹細胞を回復させ、腸の再生に貢献すると考えられています。例えば、細胞周期が休止期にある少数のLgr5幹細胞は“リザーブ幹細胞”と呼ばれ、この幹細胞が腸損傷時に活性化すること、また一部の腸管上皮が“脱分化^{*3}”して幹細胞性を獲得することなどが報告されています。これらの報告では、リザーブ幹細胞や一部の腸管上皮に特徴的な遺伝子を指標にして、それら細胞を遺伝学的にマーキングする「細胞系譜追跡法^{*4}」を用いることで、着目した細胞が腸管上皮再生に関与することが証明されてきました。しかしながら、細胞系譜追跡法のみでは、それらの細胞の再生への関与は証明できて

も、貢献度の大小を明らかにして、その結果に基づいて最も重要な細胞を提示するには至りませんでした。

【研究成果の概要】

研究グループは、放射線照射によって障害を受けた腸の再生において、最も重要な細胞を同定することを目的としました。生理的な腸上皮のターンオーバーは 3-5 日であり、陰窩に存在する Lgr5 幹細胞によって担われています。最初に、Lgr5 幹細胞の細胞系譜追跡が可能なマウスを用いた検討から、放射線により障害を受けた腸管上皮の再生が、



主に Lgr5 幹細胞の中の亜集団によって担われていることが明らかになりました。Lgr5 幹細胞の多くは増殖しているため、放射線照射により死滅しますが、わずかに生き残った Lgr5 幹細胞について単一細胞レベルで遺伝子発現解析を行い、個々の細胞の性状を解析しました。その結果、これらの細胞は、上皮損傷時に活性化される YAP^{※5}シグナルの標的遺伝子と、腸上皮幹細胞に特徴的な Wnt^{※6}シグナルの標的遺伝子の発現バランスが多様な細胞から構成されていることがわかりました。Sca1 分子は、YAP シグナル標的遺伝子の一つで、細胞表面に発現誘導されます。この分子の発現を指標に、生き残った細胞を、YAP シグナルが強く活性化した細胞と、弱く活性化した細胞に分けて精製し、幹細胞としての能力をオルガノイド培養^{※7}で確認すると、Sca1 分子の発現が低い=YAP シグナル活性化の程度が弱い細胞の方が幹細胞としての能力が高いことがわかりました。Sca1 分子の発現が低い細胞は、増殖性や幹細胞性を示す遺伝子も発現していました(図)。さらに詳細な解析から、この細胞集団は CD81^{※8}を高発現していることも突き止めました。

以上の結果をまとめると、放射線照射によって障害を受けた腸で生き残った Lgr5 幹細胞の中で、腸の再生に最も大きく貢献する細胞は、Sca1^{low}CD81^{high} 細胞であることが判明しました。

【研究成果の意義】

腸管上皮の再生を担う細胞の解析は、世界的に多くの研究者が取り組んでいるテーマです。陰窩に存在する多彩な細胞集団が上皮再生に関わることが報告されていますが、その中で主要な役割を果たす細胞は不明でした。研究グループは、障害を受けた腸で生き残った上皮細胞について、細胞系譜追跡、単一細胞遺伝子発現解析、オルガノイド培養といった最先端の技術を組み合わせた新しいアプローチにより、腸の再生に最も大きく貢献する細胞を明らかにしました。本研究で特定した細胞のさらなる解析や用いた研究手法を応用することで、放射線照射後の腸炎や炎症性腸疾患などの上皮障害を伴う疾患の治療法開発つながることが期待さ

れます。この研究手法は腸以外の組織で再生の起点となる細胞の同定にも応用可能であり、これまでの解析では明らかにされてこなかった新たな細胞集団の発見につながる可能性があります。

【用語解説】

※¹陰窩: 腸絨毛の基部にある管状のくぼみ。陰窩底部には腸上皮幹細胞とパネート細胞が交互に配列している。マウスの場合、1つの陰窩には12~16個の腸上皮幹細胞が存在している。

※²Lgr5: Luecine-rich orphan G-protein-coupled receptor をコードする遺伝子。Wnt(用語説明※⁶参照)シグナルの標的遺伝子で、腸上皮幹細胞マーカーである。

※³脱分化: 既に分化した細胞が未分化な状態に戻る事。

※⁴細胞系譜追跡法: 特定の細胞に特異的に発現する遺伝子のプロモータ領域の活性化などを利用して、同細胞を永続的に標識する遺伝子工学的手法。特定の細胞のその後の運命が追跡できる。

※⁵YAP: YAP1 (Yes-associated protein 1, YAP65) は、Hippo 腫瘍抑制経路の主要なエフェクターとして機能する転写共役因子。YAP を介する Hippo シグナル伝達は、幹細胞と前駆細胞の増殖活性を調節する。

※⁶Wnt: 分泌性糖タンパク質。Frizzled(Fz)、LRP5/LRP6、Ror や RYK と結合し、幹細胞性の維持に重要なβ-カテニン経路を活性化する。

※⁷オルガノイド培養: in vitro で3次的に作られた構造体、本物の臓器のミニチュアをオルガノイドと呼び、オルガノイドを増やす培養法。

※⁸CD81: 細胞膜4回貫通ドメインをもつテトラスパニンファミリー分子の1つ。テトラスパニンファミリー分子は他の組織幹細胞での発現が、マウスおよびヒトで報告されている。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: Characterization of radioresistant epithelial stem cell heterogeneity in the damaged mouse intestine

【研究者プロフィール】

榑木 俊聡(おおてき としあき) Ohteki Toshiaki

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 教授

・研究領域: 免疫学、組織幹細胞学



佐藤 卓(さとう たく) Sato Taku

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 講師

・研究領域: 組織幹細胞学



【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 榑木 俊聡(おおてき としあき)

佐藤 卓 (さとう たく)

TEL 03-5803-4746/4762

E-mail: ohteki.bre@mri.tmd.ac.jp / staku.bre@mri.tmd.ac.jp

<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