

解禁日時:2020年7月21日(火)午前0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7月16日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「インターフェロンシグナル制御が腸幹細胞の維持に重要なことを発見」 — 頑強な腸上皮を保つための新たな仕組み —

【ポイント】

- 腸の強力な再生能力を担う腸幹細胞は、陰窩(いんか)と呼ばれる場所に存在しています。
- 腸幹細胞は、自身を複製しつつ上皮細胞へ分化しますが、そのバランス調節の仕組みは不明でした。
- 研究グループは、持続的なI型インターフェロンの刺激が専ら上皮細胞への分化を促す結果、腸幹細胞の数や働きが低下することを発見しました。
- 転写因子 IRF2 は、インターフェロンシグナルを適切に制御し、頑強な腸上皮を保つために必須であることがわかりました。
- この研究成果は、I型インターフェロンシグナルの異常による様々な疾患の発症原理に新たなヒントを与えるものです。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・生体防御学分野の榎木俊聡(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消化器内科学、本学医歯学総合研究科包括病理学、人体病理学、消化器病態学分野との共同研究により行った研究成果として、持続的なインターフェロン刺激が腸幹細胞の枯渇や機能低下の原因になることを発見しました。この研究成果は、国際科学誌 Nature Cell Biology(ネイチャーセルバイオロジー)の2020年7月20日午後4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】

I型インターフェロン^{※1}(以下、IFN)は、ウイルス感染や細菌感染の際、宿主に抵抗性を付与する重要なサイトカインとして知られています。IFNは、何ら感染のない宿主でも、微量ではあるものの恒常的に産生されており、この微量なIFNの刺激が、いざ感染が起こったときに効率よく免疫応答を発動するために重要です。これまでに研究グループは、持続的なIFN刺激が血液の源である造血幹細胞(hematopoietic stem cell, HSC)^{※2}の減少や機能低下を誘導すること、IFNシグナルを負に制御する転写因子IRF2が当該IFN刺激を適度に調節することによってHSCの数や機能を維持していること報告してきました(Nature Medicine 2009, Blood 2011)。

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^{※3}には腸再生の源として腸管上皮幹細胞(intestinal stem cell, ISC)^{※4}が存在しており、ISC

は自分自身を再生しつつ(自己複製能)、吸収上皮や分泌上皮等新しい上皮細胞を供給することで(多分化能)、腸管上皮の恒常性を維持しています。しかしながら、自己複製能と多分化能のバランスを適性に調節するメカニズムはわかっていませんでした。

【研究成果の概要】

研究グループは、IFN シグナルを負に制御する転写因子 IRF2^{*5}を欠損する(*Irf2*^{-/-}) マウスまたは腸上皮細胞(IEC)特異的に *Irf2* を欠損する(*Irf2*^{ΔIEC}) マウスでは、コントロールマウスと比較して、ISC が著しく減少することを発見しました(図1A)。興味深いことに、それらマウスでは、定常状態における IEC の恒常性は保たれていましたが、5-FU^{*6}を投与して腸損傷を誘導すると、腸上皮の回復・再生能が著しく低下していました(図1B)。また、野生型マウスに、IFN 誘導剤である poly(I:C) ^{*7}を低濃度で長期投与あるいはリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス clone13(LCMV C13)^{*8}を慢性感染すると、ISC の機能が低下しました。さらに *Irf2*^{-/-}マウスや LCMV C13 を慢性感染させた野生型マウスでは、腸陰窩底部で未熟なパネート細胞^{*9}が大量に観察されました。

以上の結果をまとめると、持続的な IFN 刺激は、ISC の自己複製能と多分化能のバランスを偏向させ、自己複製能が低下して分泌細胞への分化を促すことが明らかになりました。また、転写因子 IRF2 は、IFN シグナルを適性に制御することによって ISC の自己複製能と分泌上皮細胞への分化のバランスを調整し、ISC の機能を維持していることが明らかになりました(図2)。

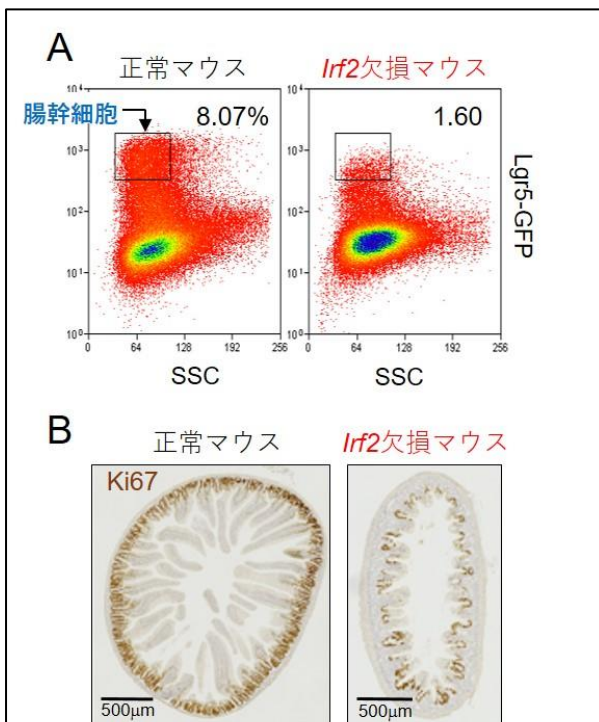


図1. *Irf2*欠損マウスにおける腸幹細胞減少と、上皮再生不全

A. *Irf2*欠損マウス (右) の腸陰窩では、コントロールマウス (左) に比べ、腸幹細胞が著しく減少している。Lgr5-GFPは、腸幹細胞マーカー。
B. 5-FU投与による腸上皮損傷誘導後、6日目の小腸組織。 *Irf2*欠損腸マウス (右) では、コントロールマウス (左) に比べ、Ki67で染色される再生した腸陰窩が著しく減少している。

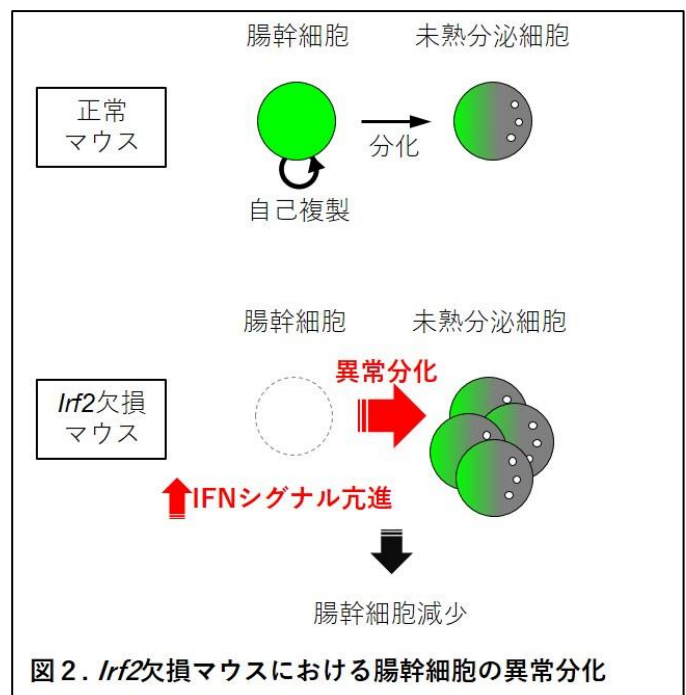


図2. *Irf2*欠損マウスにおける腸幹細胞の異常分化

【研究成果の意義】

研究グループの研究成果は、何ら感染のない定常状態においても、IRF2 が分泌上皮細胞への分化を適度に制限することによって ISC の機能を維持していること、ただし、IFN シグナルが慢性的になると、組織幹細胞は徐々に自己複製能を失い幹細胞数が減少して腸上皮の脆弱性につながることを示唆しています。また、ウイルス性肝炎や脳の自己免疫疾患である多発性硬化症の治療に IFN が使用されてきましたが、その際、副作用として炎症性腸疾患^{※10}やセリアック病^{※11}を発症するケースが報告されています。これは、IFN 治療による免疫系の過剰な活性化のみならず、腸上皮組織そのものの脆弱化の結果である可能性が考えられます。また、IFN シグナルの異常は、全身性エリテマトーデス^{※12}などの自己免疫疾患の発症に関わることも知られています。したがって本成果は、IFN シグナルの異常を介したさまざまな疾患の発症原理に新たな示唆を与えるものです。また、今回明らかになった IFN 調節システムは、腸上皮以外の上皮組織でも働いている可能性があり、新たな幹細胞維持システムとして今後の展開が期待されます。

【用語解説】

※1 I 型インターフェロン: 主にウイルス感染時に産生される抗ウイルス性サイトカイン。非感染時にも微量ではあるが恒常的に産生されている。インターフェロン α とインターフェロン β が含まれる。

※2 造血幹細胞 (hematopoietic stem cell, HSC): 白血球、赤血球、血小板などすべての血液細胞に分化可能な幹細胞。主に骨髄に存在する。

※3 陰窩: 腸絨毛の基部にある管状のくぼみ。

※4 腸管上皮幹細胞 (intestinal stem cell, ISC): 永続的な自己複製能とすべての腸管上皮細胞への分化能を持つ。陰窩底部に局在しパネート細胞^{※9}と交互に配列している。Lgr5 (Leucine-rich orphan G-protein-coupled receptor) を発現している。

※5 IRF2 (interferon regulatory factor 2): 恒常的にも発現しているが、I 型インターフェロンシグナルによって発現が上昇し、I 型インターフェロンシグナルを負に制御 (抑制) する。

※6 5-FU (5-fluorouracil): フツ化ピリミジン系の代謝拮抗剤。核酸の合成を阻害するため、がん細胞を含む増殖性細胞に効果を示す。

※7 poly(I:C) (polyinosinic:polycytidylic acid sodium salt): 二本鎖 RNA の合成類似体。I 型インターフェロン誘導剤として免疫学研究で使われる。

※8 リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス clone13 (LCMV C13): リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスは、アレナウイルス科に属する RNA ウイルス。野生型 LCMV は免疫系により速やかに排除されるが、亜型 LCMV C13 は免疫系を抑制することにより慢性感染する。

※9 パネート細胞: 陰窩底部に局在し ISC^{※4}と交互に配列している。抗菌ペプチドを分泌して腸の自然免疫および胸内環境の維持に貢献する。

※10 炎症性腸疾患: クロウン病や潰瘍性大腸炎を含む、消化管に炎症と腸上皮の傷害が生じる慢性自己免疫疾患。

※¹¹ セリアック病:グルテンの経口摂取によって腸粘膜に慢性の炎症が生じるアレルギー性疾患。

※¹² 全身性エリテマトーデス:自己免疫反応によって、全身のさまざまな臓器が障害される慢性自己免疫疾患。

【論文情報】

掲載誌: Nature Cell Biology

論文タイトル: Regulated IFN-signaling preserves the stemness of intestinal stem cells by restricting differentiation into secretory-cell lineages

【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