



プレス通知資料（研究成果）

報道関係各位

2022年12月2日

国立大学法人東京医科歯科大学

国立大学法人筑波大学

「 I 型コラーゲンを介した腸上皮の炎症・再生機構の解明 」 — 細胞外基質が細胞運命の転換を司る —

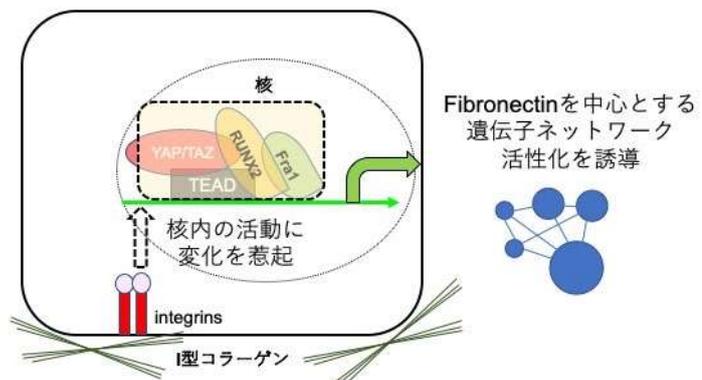
【ポイント】

- これまで腸上皮傷害後の再生過程において I 型コラーゲンが間質に沈着しリモデリングが生じることにより転写因子 YAP/TAZ^{*1}の活性が誘導され、腸上皮細胞が胎児期前駆細胞様に変容することを明らかにしてきました。
- 本研究では、再生過程における腸上皮細胞変容の背景に存在する複雑な分子ネットワークの全貌を、I 型コラーゲン内で培養した成体上皮細胞の遺伝子特性につき網羅的解析を行うことにより明らかにしました。
- 腸上皮の再生時には転写因子 YAP/TAZ のみならず、AP-1、RUNX2 の活性が複合的に誘導されることで胎児様形質が獲得され、Fibronectin1 などの重要なハブ遺伝子^{*2}が特定されました。
- I 型コラーゲン内で培養したヒト成体上皮細胞は、潰瘍性大腸炎の遺伝子特性と高い相同性を示し、YAP/TAZ 活性化を主軸とした細胞変容が生じることが明らかになりました。本研究成果は、炎症性腸疾患の病態解明、新規治療法開発に向けて細胞外基質リモデリングの意義に対する理解が重要であることを示唆していると考えられます。

東京医科歯科大学 統合研究機構 再生医療研究センター 油井史郎准教授と同大学消化器病態学分野 小林桜子大学院生、小笠原暢彦大学院生（指導教員：消化器病態学分野 岡本隆一教授）は、腸上皮傷害後の再生過程における I 型コラーゲンを起点とした腸上皮細胞の運命転換の背景に存在する複雑な分子ネットワークの全容を解明しました。本研究は東京

医科歯科大学 難治疾患研究所 発生再生生物学分野 仁科博史教授、筑波大学医学医療系 消化器内

I型コラーゲンが誘導する腸上皮細胞の性質変化



科 土屋輝一郎教授による研究協力の中、文部科学省科学研究費補助金、科学技術振興機構(JST)、日本医療研究開発機構(AMED)、東京医科歯科大学次世代育成ユニットの支援のもとで施行されました。研究成果は、国際科学誌 Inflammation and Regeneration(インフラメーションアンドリジェネレーション)に、2022年11月28日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

研究グループは、腸上皮傷害後の再生過程において、間質に上皮の支持組織であるI型コラーゲンが増生することで上皮細胞に転写因子 YAP/TAZ が誘導され胎児期前駆細胞様の変容が生じるという革新的な概念を提唱してきました。しかしながらI型コラーゲンにより誘導される転写動態、遺伝子発現のダイナミックな変化に関する詳細な機構については未解明な点が多く存在していました。

【研究成果の概要】

研究グループは、再生時の上皮変容を再現することが知られる独自開発のI型コラーゲン内で培養したマウスの腸管上皮細胞に対して、RNAシーケンス^{*3}、ATACシーケンス解析^{*4}を施行し、遺伝子発現のみならず転写動態についても網羅的に解析を行いました。その結果、腸上皮の再生過程においては、転写因子 YAP/TAZ のみならず AP-1、RUNX2 の活性が複合的に誘導されることで上皮細胞変容が生じることが明らかになりました。さらにヒト成体上皮細胞にもI型コラーゲン内の培養法を適用し、RNAシーケンス解析を施行した結果、潰瘍性大腸炎の遺伝子プロファイルと高い相同性を示しており、さらにはヒトにおける腸上皮再生過程ではマウスと同様にI型コラーゲンを介した転写因子 YAP/TAZ の活性化を主軸とする上皮細胞変容が生じることが明らかになり、フィブロネクチンなど重要なハブ遺伝子が特定されました。

【研究成果の意義】

本研究は、研究グループで開発したI型コラーゲンによる独自の腸上皮培養技術を軸に、仁科博史教授の研究グループが有するYAP/TAZに関する専門的知見の支持を得て施行されました。

腸上皮の再生過程においてI型コラーゲンを介して複数の転写因子が複合的に誘導され、ダイナミックな腸上皮細胞の運命転換が生じることを示した本研究成果は、腸上皮細胞の細胞外基質との相互作用に着目した炎症性腸疾患に対する新規治療法開発への応用が期待されます。

【用語解説】

*1 YAP/TAZ: 核内でDNAに結合して特定の遺伝子の働きを活性化させる作用を有するタンパクを転写因子といい、YAP/TAZは発生や再生に重要な役割を果たすことが知られている転写因子である。

*2 ハブ遺伝子: 遺伝子ネットワーク上で多数の遺伝子と結合する遺伝子。生物学的に重要な役割を果たすと考えられている。

※³ RNA シーケンス:RNA という核酸を対象とした塩基配列同定技術。細胞で多く発現している遺伝子を網羅的に解析できる。

※⁴ ATAC シーケンス:DNA という核酸を対象とした塩基配列同定技術。細胞の核にある遺伝子をコードしているクロマチンという構造の中で折り畳まれていないオープンな領域を網羅的に同定できる。

【論文情報】

掲載誌:Inflammation and Regeneration

論文タイトル:Collagen Type I mediated mechanotransduction controls epithelial cell fate conversion during intestinal inflammation

【研究者プロフィール】

油井 史郎 (ユイ シロウ) Shiro Yui

東京医科歯科大学 統合研究機構 再生医療研究センター
准教授

・研究領域

消化器再生学



小林 桜子(コバヤシ サクラコ) Sakurako Kobayashi

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 大学院生

・研究領域

消化器再生学

小笠原 暢彦(オガサワラ ノブヒコ) Nobuhiko Ogasawara

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 大学院生

・研究領域

消化器再生学

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 統合研究機構
再生医療研究センター

油井 史郎(ユイ シロウ)

TEL:03-5803-4018

E-mail:yui.arm@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

筑波大学広報局

〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

TEL:029-853-2040 FAX:029-853-2014

E-mail:kohositu@un.tsukuba.ac.jp