

解禁日時:2020年9月8日(火)午後6時(日本時間)



国立大学法人
東京医科歯科大学
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY



理化学研究所

プレス通知資料 (研究成果)

報道関係各位

2020年9月4日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立研究開発法人 理化学研究所

「機能的な大腸幹細胞を維持するための新たな仕組みを発見」 — 炎症性腸疾患の発症原因解明に期待 —

【ポイント】

- 大腸の再生能力を担う大腸幹細胞は、陰窩(いんか)と呼ばれる場所に存在しています。
- 大腸幹細胞は、大腸上皮の恒常性を維持し、障害を受けた大腸上皮を再生します。
- 大腸幹細胞の機能不全は炎症性腸疾患の誘因になりますが、機能不全の原因となるストレス因子は不明でした。
- 研究グループは、慢性的なインターフェロンの刺激で大腸幹細胞の数や働きが低下すること、転写因子 IRF2 が同刺激を適切に制御することによって機能的な大腸幹細胞を維持していることを発見しました。
- この研究成果は、機能的な大腸幹細胞の維持、炎症性腸疾患の発症原因解明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、理化学研究所生命医科学センター粘膜システム研究チームの大野博司チームリーダーらとの共同研究により行った研究成果として、慢性的なインターフェロン刺激が大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 Scientific Reports(サイエンティフィックレポート)の2020年9月8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】

I型インターフェロン^{*1}(以下、IFN)は、ウイルスや細菌感染の際、からだに抵抗性を付与する重要なサイトカインです。IFNは、何ら感染のない個体でも、微量ではあるものの常に産生されており、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。研究グループはこれまで、持続的なIFN刺激が造血幹細胞^{*2}や小腸幹細胞^{*3}の数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それら幹細胞の数や機能を維持してい

ることを報告してきました(Nature Medicine 2009, Nature Cell Biology 2020)。

大腸上皮層は、腸内細菌や腸に感染する病原体に対するバリアーとして機能しているため、その恒常性は厳密に保たれる必要があります。大腸幹細胞(colonic stem cell, CoSC)は、大腸陰窩^{※4}の底部に局在し、Lgr5^{※5}を発現しています。CoSC は、定常状態における大腸上皮の恒常性維持と障害を受けた大腸上皮の再生に不可欠です。また、CoSC の維持にはWnt、Notch リガンド、EGF(epidermal growth factor)等のニッチ因子^{※6}が重要です。しかしながら、CoSC の機能を損なう環境ストレスや同ストレスから幹細胞性を保護するシステムはよく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^{※7}を腸上皮細胞(IEC)特異的に欠損する(*Irf2*^{ΔIEC})マウスを用いて CoSC を解析しました。その結果、コントロールマウスと比較して、CoSC の数が著しく減少していること、CoSC の大腸上皮再生能の指標となるオルガノイド^{※8}形成能が低下していることを見出しました(図1)。*Irf2*^{ΔIEC}マウスでは、CoSC から transit-amplifying (TA)細胞^{※9}への分化が亢進しており、これが CoSC 数減少の原因であることが示唆されました。さらに、デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を投与して大腸炎を誘導すると、*Irf2*^{ΔIEC}マウスでは、コントロールマウスと比較して、大腸上皮の再生がほとんど起こらず、大腸炎による体重減少が顕著で、マウスが死亡することが明らかになりました(図2、3)。また、野生型マウスに、IFN 誘導剤である poly(I:C) ^{※10}を低濃度で長期投与すると、*Irf2*^{ΔIEC}マウスと類似の CoSC の機能低下が観察されました。以上のことから、慢性的な IFN 刺激は、CoSC の自己複製能を低下させると同時に TA 細胞への分化を促すこと、その結果として CoSC の数が減少する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 機能的 CoSC を維持していることが明らかになりました。

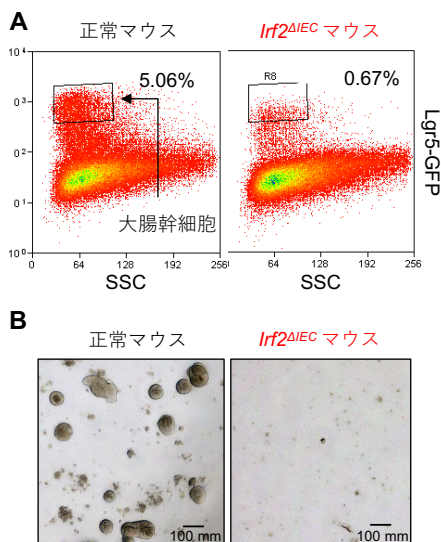


図1. 腸上皮特異的*Irf2*欠損(*Irf2*^{ΔIEC})マウス大腸における幹細胞減少とオルガノイド形成能低下
A. 正常マウス(左)に比べ、*Irf2*^{ΔIEC}マウス(右)では大腸幹細胞が著しく減少している。Lgr5-GFPは大腸幹細胞マーカー。
B. 正常マウス(左)に比べ、*Irf2*^{ΔIEC}マウス(右)の大腸陰窩上皮細胞は、オルガノイド形成能が著しく低下している。

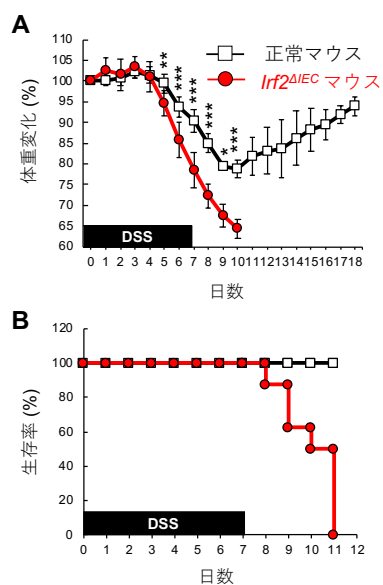


図2. *Irf2*^{ΔIEC}マウスにおける大腸炎誘導
 2%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)投与後、正常マウスでは体重が回復し生存したが、*Irf2*^{ΔIEC}マウスでは体重回復が観られず死亡した。
 *, $P = 0.05$, **, $P = 0.01$, ***, $P = 0.001$

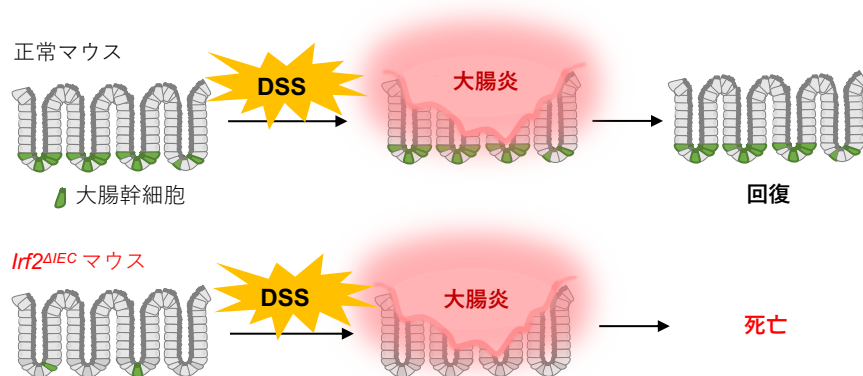


図3. *Irf2^{AIEC}*マウスにおける大腸上皮再生不全

【研究成果の意義】

幹細胞の中では、造血幹細胞におけるIFNシグナルの役割が最もよく研究されています。研究グループを含む複数の研究によって、I型IFNが造血幹細胞の増殖・分化を誘導すること、慢性的IFNシグナルが造血幹細胞を枯渇させること等が報告されています。造血幹細胞に対するこれらIFNの作用は、感染症および自己免疫疾患における汎血球減少症の原因の1つと考えられています。これまでに研究グループは、持続的なIFNシグナルが造血幹細胞および小腸幹細胞の自己再生能力を低下させ、それぞれ造血前駆細胞および分泌前駆細胞への分化を促進することを報告しました(Nature Medicine 2009, Nature Cell Biology 2020)。一方、ウイルス感染時のIFNシグナルは、腎臓、小腸、唾液腺等の上皮細胞の再生を促進することで、感染細胞の排除と組織修復を効率的に進めることが示唆されます。他方、IFNシグナルが持続すると、細胞ストレスとして機能し、造血幹細胞、小腸幹細胞、そして大腸幹細胞の自己再生能力が低下します。研究グループの発見は、IFNがマウスおよびヒトの多様な組織幹細胞に同様の効果を及ぼす可能性があることを示唆しています。

I型IFNはウイルス性肝炎および多発性硬化症の治療に使用されてきた経緯があり、一部の患者がI型IFN治療中に潰瘍性大腸炎^{※11}やセリアック病^{※12}を患っていることから、慢性的なIFN治療は腸上皮の脆弱性を引き起こす可能性があります。研究グループの研究は、生涯にわたって機能的な大腸幹細胞を維持するための分子メカニズムに対する新しい知見を提供し、炎症性腸疾患の発症原因解明に貢献するものです。

【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であり、主に骨髄に存在する。

※3 小腸幹細胞: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。大腸陰窩底部に局在し、Lgr5(用語解説^{※5}参照)を発現している。

※4 陰窩:腸絨毛の基部にある管状のくぼみ。

※⁵ Lgr5: Leucine-rich orphan G-protein-coupled receptor をコードする遺伝子。Wnt(用語解説※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。

※⁶ ニッチ因子: ニッチから産生される、幹細胞の機能を保つために必要な因子。 β -カテニン経路を活性化する Wnt、Notch に結合する Notch リガンド、EGF 等が含まれる。

※⁷ 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。

※⁸オルガノイド: in vitro で3次元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ぶ。

※⁹ TA(transit-amplifying)細胞: 幹細胞より一段階分化した細胞で、盛んに増殖している。TA細胞を経て成熟細胞に分化する。

※¹⁰ 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。

※¹¹ 潰瘍性大腸炎: クローン病とともに炎症性腸疾患に分類される。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。

※¹² 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。

【論文情報】

掲載誌: Scientific Reports

論文タイトル: IRF2 maintains the stemness of colonic stem cells by limiting physiological stress from interferon

【研究者プロフィール】

橋本 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



南出 夏奈 (みなみで かな) Minamide Kana

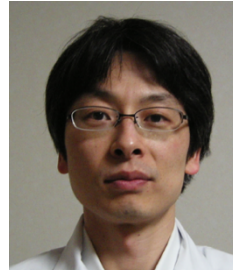
東京医科歯科大学 難治疾患研究所

生体防御学分野 博士課程大学院生(研究当時)

・研究領域: 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

理化学研究所 広報室 報道担当
E-mail: ex-press@riken.jp