



令和3年1月6日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科

オートファジーによる腸管恒常性維持メカニズム

～ いわゆる「善玉菌」が腸管炎症の原因となるしくみ ～

【発表のポイント】

- 腸管の上皮細胞でオートファジー^(注1)の機能が低下すると、腸管幹細胞の分裂が過剰になり、腸管バリア機能^(注2)が破綻、寿命の短縮がおきることを、ショウジョウバエモデルを用いて明らかにしました。
- オートファジーは、腸管幹細胞^(注3)分裂を促すためのシグナルプラットフォーム^(注4)を分解して、過剰なシグナル活性化を防いでいるという機構を示しました。
- オートファジー機能が低下すると、腸内常在菌に対して病原菌に対するような応答が起き続けることで、慢性的な炎症状態になることを示しました。
- 本研究成果は、オートファジー不全が原因であるクローン病などの炎症性腸疾患の発症機序の解明や新規治療戦略の開発につながることで期待されます。

【概要】

指定難病であるクローン病は炎症性の腸疾患で、発症の遺伝的要因の1つとしてオートファジーの機能不全が知られています。また、その病態は腸内細菌や腸管感染性ウイルスによって悪化します。しかし、オートファジー機能不全が病態を生じさせる機構や、腸内の微生物が病態に影響を与える機構は明らかになっていませんでした。

東北大学大学院薬学研究科の矢野環准教授らの研究グループは、ショウジョウバエをモデル生物として、腸管上皮細胞でのオートファジー不全が腸内常在菌に対して過剰な修復応答^(注5)を起こすこと、これが慢性的に続くことで腸管バリア機能が低下して全身炎症が生じることを見出し、その詳細な仕組みを解明しました。本研究の成果は、炎症性腸疾患の発症機序の解明や、治療薬の開発につながる重要な基盤的知見です。

本研究成果は、1月4日付けで *Developmental Cell* 誌にオンライン掲載されました。

【問い合わせ先】

東北大学大学院薬学研究科 担当 矢野 環 准教授

電話 022-795-4555

E-mail: tamaki.yano.e7@tohoku.ac.jp

【論文情報】

論文名: “Homeostatic regulation of ROS-triggered Hippo-Yki pathway via autophagic clearance of Ref(2)P/p62 in the *Drosophila* intestine”

(オートファジーによる Ref(2)P/p62 除去はショウジョウバエ腸管で活性酸素種による Hippo-Yki 経路活性化を恒常的に制御する)

著者: Nagai, H., Tatara, H., Tanaka-Furuhashi, K., Kurata, S*, and Yano, T.*

* 共同責任著者

雑誌名: *Developmental Cell*

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.12.007>

【詳細な説明】

研究の背景

炎症性腸疾患は腸管粘膜に慢性の炎症や潰瘍を起こす病気で、発熱、栄養障害、肝障害などの全身性合併症をもたらします。なかでもクローン病は、遺伝的要因と環境要因（細菌、ウイルスの感染、喫煙など）が複雑に関係していることが分かっているものの、発症原因が不明で根治療法がなく、国の指定難病とされています。したがって、発症の原因とその機構を明らかにし、炎症性腸疾患に対する創薬の基盤を得ることが重要です。

これまでにヒト患者のゲノム解析や、モデルマウスを用いた研究が盛んに行われており、クローン病の遺伝的背景として、オートファジー関連因子の変異があげられています。オートファジーは細胞内で物質分解に働く機構ですが、その機能低下がどのような物質の分解低下をおこして炎症性腸疾患の発症につながるのか、また、オートファジー機能の低下（遺伝的要因）が環境要因とどのように関係しているのかについては全く不明でした。特に、クローン病患者では腸内細菌叢が変化しますが、これが病態発症の原因であるのか、それとも炎症が起きた結果として生じているのかは不明でした。

ショウジョウバエ成体の腸管は、ヒトと同様に層状の上皮細胞で覆われていることから、腸管上皮組織研究における有用なモデルとして用いられてきました。また、ショウジョウバエの腸内細菌叢はヒトと比べてシンプルであり、さらに、無菌状態にする、あるいは単一の菌で置き換える、といった操作が比較的容易であることから、腸内細菌が関与する現象の解析にも有用です。

研究の概要

本研究グループは上記のような背景をふまえ、腸管上皮細胞においてオートファジー機能が低下したショウジョウバエ個体を作製し、これを腸管炎症のモデル動物として利用して、腸管組織におけるオートファジーの機能不全が炎症をおこす機構、またそれと腸内細菌との関連を解析しました。その結果、腸管上皮細胞においてオートファジーの機能が低下していると、通常では悪影響を及ぼさない腸内常在菌（いわゆる「善玉菌」）に対して、不要な細胞内シグナルが活性化して、サイトカイン upd3（ほ乳類 IL-6 のホモログ）の異常な

分泌亢進が生じること、それが腸管幹細胞に働きかけて幹細胞の異常分裂をおこし、その結果上皮細胞の結合に破綻が生じてくることを明らかにしました(図 1)。さらに、この分子機構を詳細に解析し、腸内常在菌に対して上皮細胞自らが産生した活性酸素種に反応して、オートファジーが選択的に分解することのできるターゲットタンパク質 Ref(2)P (ほ乳類 p62/SQSTM1 のホモログ) が腸管上皮細胞内で大きなシグナルプラットフォームを形成すること、また、オートファジーはこれをターゲットとして分解により除去することで、常在菌に対する不要なシグナル活性化を抑制することを明らかにしました(図 1)。すなわち、オートファジー不全腸管では腸内常在菌に対して、あたかも病原性細菌に対するかのような損傷応答(幹細胞の分裂亢進)が起きてしまうため、損傷応答が慢性的に起き続けることがわかりました。興味深いことに、腸管上皮でオートファジーの機能が不全だと、加齢と共に生じる腸管バリア機能の低下がより若齢から生じ、その結果、全身の炎症と寿命の短縮が起きることが明らかになりました(図 2)。

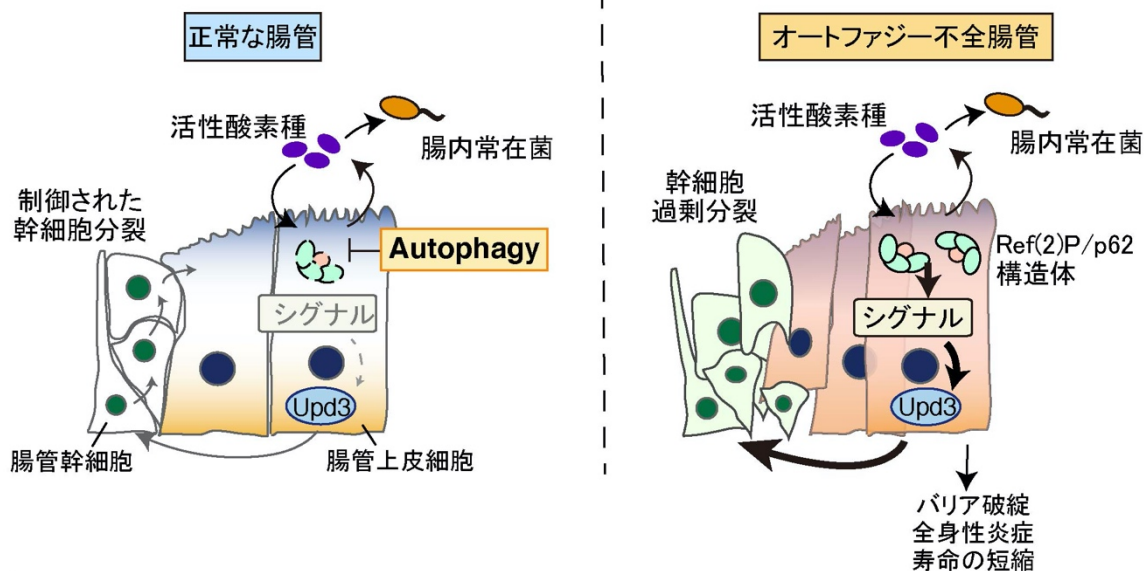


図 1. 正常な腸管では、腸内常在菌に対して産生された活性酸素種が、腸管上皮細胞に作用してシグナルプラットフォームである Ref(2)P/p62 構造体を形成させるものの、オートファジーがこれを除去することで不要な損傷応答を抑制している。そのため、腸内常在菌は腸管に悪影響を与えない(左図)。これに対し、腸管上皮細胞でオートファジー機能が低下していると、Ref(2)P/p62 構造体が除去ができなくなり、過剰にシグナルが活性化、その結果、幹細胞の過剰分裂が慢性的に生じる。これが腸管バリア破綻、全身性の炎症、寿命の短縮をおこす原因となる(右図)。

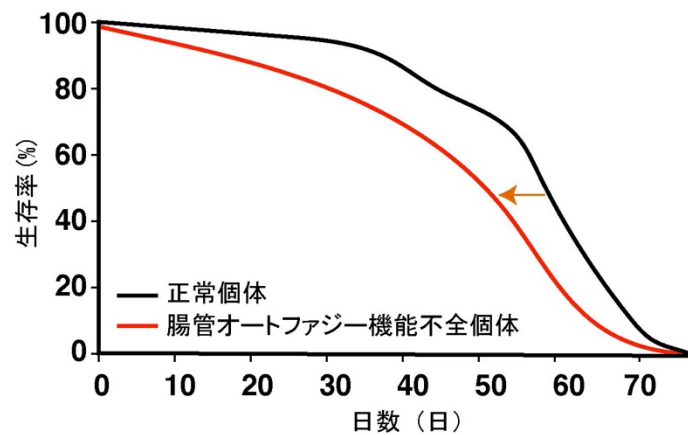


図 2. 腸管でオートファジー機能が不全だと短命で死亡する個体が多くなる。

社会的意義

本研究では、腸管上皮組織におけるオートファジーの新たな機能を明らかにし、その機能の不全によって起きる炎症の機構を明らかにしました。

本研究により明らかになった機構に働く因子はいずれもヒトにまで保存されており、ヒトの炎症性腸疾患であるクローン病の発症原因の解明に繋がる重要な知見となることが期待されます。

本研究は、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業、内藤記念科学振興財団研究助成事業、武田科学振興財団研究助成事業、三菱財団自然科学研究助成事業、東北大学男女共同参画推進センター支援事業の支援を受けて行われました。

【用語解説】

(注 1) オートファジー

細胞内の物質分解系。2重の膜で細胞内物質を囲い込み、リソソームに送り込むことで分解する。様々な物質のターンオーバーに働くほか、特定の物質をターゲットとすることがある(選択的オートファジー)。本研究成果では、選択的オートファジーが重要な役割を担っている。

(注 2) 腸管バリア機能

腸管の管腔内には腸内細菌や経口摂取した物質があり、それが体内に漏れ出ないように、腸管上皮細胞の接着が物理的なバリアとして働いている。近年の研究から、腸管バリア機能は腸管の免疫系と腸内細菌の相互作用によって異常をきたす場合があり、バリア破綻は種々の炎症性疾患の原因となることが明らかになってきている。

(注 3) 腸管幹細胞

腸管上皮組織にある未分化な細胞。これが増殖、分化することで、上皮組織の新陳代謝が行われる。上皮細胞が損傷を受けると、腸管幹細胞の増殖が活発になり、損傷が修復される。

(注 4) シグナルプラットフォーム

細胞内のシグナルを活性化する「場」。細胞内シグナルを伝達する分子が会合することで、効率的なシグナル伝達が行われる。

(注 5) 修復応答

組織を構成する細胞に損傷が生じた場合、損傷細胞を除去し、それを補う応答が起きる。ショウジョウバエのみならず、ヒトの小腸にも腸管幹細胞があり、この分裂と分化が腸管上皮組織の維持に重要である。修復応答は損傷の程度に応じている必要がある(恒常性の維持)。したがって、修復応答が不足して損傷を補填できない場合に加え、過剰な損傷応答が起きてしまう場合も、腸管バリア機能の破綻が生じることが明らかになりつつある。