

総合生命科学部 生命システム学科 | 川根 公樹 准教授

戦略的創造研究推進事業「さきがけ」採択課題

腸管の恒常性における細胞死とDNA分解の役割

食物を分解・吸収する腸の上皮細胞は、常に死んで剥がれ落ちながら、新たな細胞と入れ替わり恒常性を保っています。

またこの時、死んだ細胞中のDNAは速やかに分解されます。

この腸管での細胞死またはDNA分解の機構に何らかの破綻が起きたときに、ガンや腸炎、腸管感染などの疾患が起こると考えられます。

本研究はその機構を解明することで、新たな腸管疾患の治療法の開発を目指します。

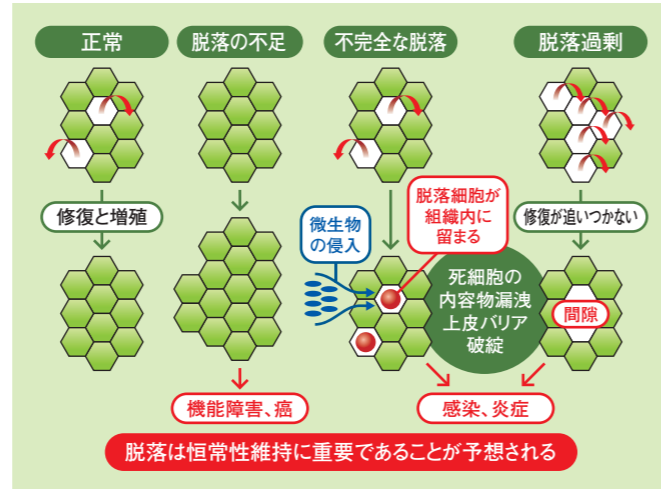
免疫やガンなどにも密接に関係する腸の機能

腸といえば「食物の消化・吸収を担う器官」というのが一般のイメージですが、近年の研究で、腸にはそれ以外にも生物の恒常性維持にとっても大切な役割があることが明らかになってきました。生体防御の要である免疫機能に腸は密接に関係しており、免疫細胞全体の約6割が腸内に存在しています。また最近ではクローン病と呼ばれる腸管の炎症、肥満などの生活習慣病やガンなどの疾患も、腸の恒常性の破綻が原因の一つであるとわかってきました。現在、腸の機能解明は医学・生命科学のホットピックとなっており、そのなかで私の研究は、「腸上皮細胞の死のプロセスとその生態的意義」を明らかにすることを目標としています。

人間の身体を単純化すれば、一本の「食べ物が通り抜ける管」のような構造と言えるでしょう。そう考えると、腸は身体の中にありながら、腸管の内側は人間にとって「外部」になります。腸管上皮は、人体の「内と外」を隔てるバリアのような組織なのです。腸管上皮の細胞は、日々莫大な数が死んで脱落し、ほぼ一週間ですべてが

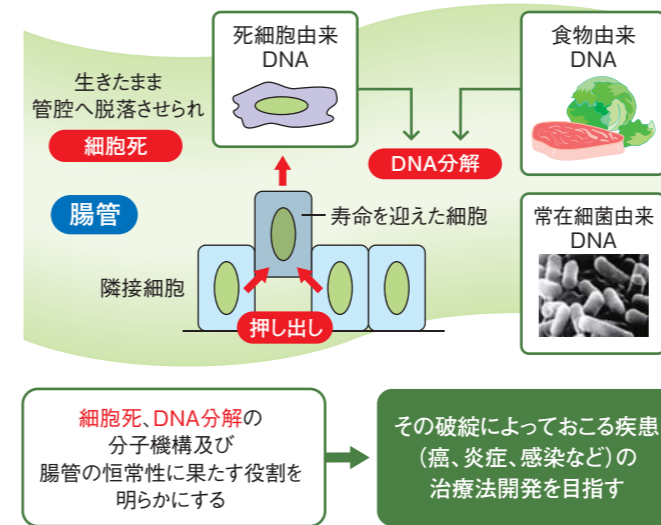
入れ替わります。そのプロセスが破綻して、細胞の修復が間に合わなかったり、死細胞の内容物が漏れだしたりすると、皮膚に穴が開くように微生物がバリアを突破して、腸に炎症を起こしたりします。逆に脱落が正しく行われず、特定箇所に細胞が過剰に増えていくことによって、ガンや腫瘍の発生が引き起こされるとも考えられるのです。

細胞脱落の異常と、予想される腸管疾患との関連



しらみつぶしの研究が大発見につながる可能性

腸上皮細胞の死のプロセスの研究手法として、細胞の動的な変化を直接的に観察することを行っています。腸は身体内の深いところにある臓器なので、生きたまま観察するのは困難です。そこで我々はマウスから採取した腸の組織片から培養組織(オルガノイド)、すなわちミニチュア版の腸を作成するという方法をとっています。この培養組織を用いて、蛍光物質で目印をつけた分子の、生きた細胞内での動きをレーザー顕微鏡を使って録画し、解析を行うのです。



腸管の恒常性における細胞死とDNA分解の役割

その結果、タイルのように細胞が敷き詰められている腸上皮組織において、「死ぬことが決定した細胞」は、周りの細胞に押し出されるようにして脱落することがわかりました。脱落する細胞は、隣接する細胞がその境界部に形成するアクチンとミオシンというタンパク質からなるリングの収縮によって押し出され、生きたまま組織から除かれて死にます。いわば「他殺」されるわけです。死ぬべき細胞がどのように決定されるのか、隣接細胞が脱落細胞の押し出しを開始するプロセス、脱落の実行装置であるアクチン-ミオシンリングの収縮機構など、まだまだ不明なことが多く、早急にこれらを解明する必要があります。

研究手法として同時に今進めているのが、「ショウジョウバエを使った遺伝学スクリーニング」です。全ゲノムが解析済みのショウジョウバエを実験動物にして、その1万数千の遺伝子のうち、どれが細胞死に直接関与しているか、一つひとつしらみつぶしに調べるという手法になります。調査終了までに数年かかりますが、完了すれば、細胞脱落をまさに司っている遺伝子が同定できるはずで、細胞死の全容解明に大きな前進が期待されます。莫大な時間と労力はかかりますが、仮説ベースの実験ではなく「未知の財宝」を探すことになるため、今までの知見では予想もできなかったような、驚くべき発見につながる可能性もあります。

腸管でのDNA分解を解明し創薬開発につなげたい

もう一つ私の研究の重要なテーマに、「腸管内部でのDNA分解機構の解明」があります。腸の内部には、死んだ自分の細胞中のDNAの他に、莫大な数の大腸菌などの微生物のDNA、そして食べ物に由来する他の生物のDNAが存在しています。それらのDNAは常に腸管内で分解され続けていることは間違いありませんが、その機構は現在、明らかになっていません。

人体の「内部」である血液中やリンパ管などに細菌やウイルス等の「他の生き物のDNA」が侵入すると、マクロファージに代表される「貪食細胞」がすぐにそれを捕食して分解します。しかし腸管内部には



貪食細胞が存在しないので、血液中やリンパ管などとは違うプロセスでDNAが分解されているはず。他生物のDNAあるいは自己のDNAであっても、それが分解されないまま体内に存在すると、免疫システムはそれを「他者」と判断して攻撃を始めます。いわゆる「免疫応答」ですが、その免疫応答が行き過ぎると「免疫疾患」と呼ばれる病気を引き起こします。腸管のDNA分解機構の破綻や、腸管免疫の過敏な応答が、さまざまなアレルギー疾患や腸炎の原因となっている可能性もあるのです。

細胞死をもたらす原因遺伝子が明らかになり、腸管の恒常性維持のプロセスを解明できれば、その知見を活かした新しい薬や治療法の開発に大きく貢献できる可能性があります。細胞死の研究を通じて、日々、生命現象の美しさと神秘を感じており、最終的には、細胞死と強く関連する細胞の寿命の問題を手がかりに、細胞が時を刻む機構の解明にまで展開できればと夢描いています。

京都産業大学
総合生命科学部 生命システム学科
かわね こうき
川根 公樹 准教授

1997年 京大大学院理学部卒業
1998年 長田重一教授の研究室で、DNA分解、細胞死に関する研究に従事(2010年まで)
1999年 大阪大学大学院医学系研究科修士課程医学専攻修了
2003年 大阪大学大学院医学系研究科博士課程医学専攻修了
2003年 大阪大学大学院生命機能研究科助手
2007年 京都大学大学院医学研究科助教
2010年 日本学術振興会 海外特別研究員
フランスのThomas Lecuit博士の研究室で、上皮組織の形態形成、上皮細胞の細胞死に関する研究に従事(2013年まで)
2012年 上原記念生命科学財団 海外リサーチフェローシップ
2013年 京都大学大学院医学研究科特任助教、長田重一教授の研究室で、腸管における細胞死に関する研究を開始
2014年 京都産業大学総合生命科学部准教授 引き続き腸管における細胞死に関する研究を行っている

