

イノシトールリン脂質とオートファジー

Phosphoinositides and autophagy.

長谷川 純矢 (遺伝学教室 助教)

オートファジーは細胞内大規模分解システムであり、飢餓等により、隔離膜が出現し伸張することで二重膜構造のオートファゴソームを形成、その後リソソームと融合し内容物の分解が起こる。イノシトールリン脂質 (PIPs) は細胞内膜に局在し、細胞運動・細胞内輸送に重要な役割を担っているが、どの PIPs がどのようにオートファジーに関与するか理解は進んでいない。そこで本研究では、PIPs の量や局在を厳密に制御している脱リン酸化酵素に注目し、siRNA を用いたスクリーニングを行った。その結果、オートファジーに関わる脱リン酸化酵素が幾つか見出せた。本発表では、見出した脱リン酸化酵素がどの PIPs の代謝を介してどのようにオートファジーを制御しているのか、最新のデータを提示したい。

Wnt5a-Ror2 シグナルによる腸管炎症の増悪機構の解析

The Wnt5a-Ror2 axis promotes the signaling circuit
between interleukin-12 and interferon-g in colitis.

佐藤 朗 (分子病態生化学教室 助教)

Wnt は線虫からヒトまで種間を超えて高度に保存された細胞外分泌蛋白質であり、ヒト・マウスにおいては 19 種類存在する。Wnt によって活性化するシグナル伝達経路は、 β -カテニンを介して遺伝子発現を制御する β -カテニン経路と細胞運動や細胞極性を制御する β -カテニン非依存性経路に大別される。Wnt5a は β -カテニン非依存性経路を活性化させる代表的な Wnt であり、その高発現が、癌の浸潤・転移・増殖を促進することで悪性化に関与することが示唆されている。近年、種々の慢性的な炎症病態において Wnt5a の発現上昇が認められることから、Wnt5a シグナルと炎症応答との関連が示唆されているが、その分子機

構は不明である。そこで、本研究は、個体における Wnt5a と炎症応答との関連を明らかにするために、薬剤誘導性腸管炎症モデルを用いて、Wnt5a とその受容体 Ror2 の種々のコンディショナルノックアウトマウスの解析を行った。その結果、Wnt5a シグナルが Th1 応答を促進することで腸管炎症病態の増悪化に関与することが明らかになったので、その詳細を報告いたします。

低酸素環境により誘導されるノンコーディング RNA の癌進展への関わり
Hypoxia induced non-codingRNAs in cancer.

西田 尚弘 (消化器癌先進化学療法開発学 助教)

近年の研究からゲノム全体から多種多様な non-codingRNA (ncRNA)が転写されている事が明らかとなってきた。今回われわれは、低酸素誘導性 ncRNA の内のひとつである uc475 が、O-結合型グリコシル化に関わる遺伝子、O-GlcNAc transferase (OGT)の近傍から転写され、OGT の発現を正に制御するエンハンサーとして機能している事を明らかにした。in vitro では低酸素下で uc475 の発現が大腸癌細胞株の増殖に関連することが示され、癌進展にこの ncRNA が関わっている可能性が示唆された。

**腸管特異的クローディン-7 欠失は、
細胞間隙を介する選択的透過性を促進し、大腸炎を惹起する**
Intestinal deletion of *claudin-7* enhances paracellular organic solute flux and
initiates colonic inflammation in mice.

田中 啓雄 (分子生体情報学 特任研究員)

(目的)

タイトジャンクション(Tight Junction; 以下 TJ と表記)は、上皮細胞シートの隣接する細胞間に存在する細胞間接着装置である。TJ は上皮細胞間バリアとして機能し、経上皮透過性を制御する。タイトジャンクションの主要構成因子とし

て4回膜貫通タンパク質クローディンが知られており、その機能変化はTJ透過性変化へ直結し、様々な疾患を引き起こすことが示唆される。実際に、クローン病や炎症性腸疾患などの炎症性腸疾患において、炎症下での上皮細胞間バリアの機能異常が、その増悪に作用することが明らかになっている。しかしながら、炎症に対する適切な予防治療のためには、炎症の惹起とその後の増悪といった状態を区別して捉えることが重要であると考えられる。この点において、上皮細胞間バリア機能変化と炎症惹起の関係性は依然として不明である。さらに、上皮細胞間バリア機能変化により、どのような生体由来因子が細胞間隙を透過するかとう点を含めた炎症惹起機構も明らかではない。そこで、本研究では、上皮細胞間バリア機能変化による炎症惹起メカニズムの解明を目的とした。

(方法)

腸管において最も発現量の高いクローディン7に着目し、腸管特異的クローディン7欠失マウス(Intestine-specific claudin-7 conditional knockout mice;以下cKOマウスと表記)を作製した。

(結果)

cKOマウスでは、TJ構造を維持しながら、上皮透過性が選択的に増加することが示された。さらに上皮透過性変化が、炎症惹起に先行していた。最後にcKOマウス大腸上皮において、腸内細菌由来ペプチドであるN-formylated-Met-Leu-Phe(fMLP)透過性が上昇していた。これらのことから、クローディン7欠失により、選択的な上皮透過性が上昇し、fMLPの経上皮透過性が促進され、大腸炎を惹起することが示唆された。

(総括)

本研究により、クローディンを基盤とするタイトジャンクションを介した選択的な上皮透過性変化が、炎症を惹起することが明らかになった。これらの知見により、タイトジャンクションは炎症性腸疾患を制御するための新たな分子標的となる可能性が示唆された。