



「炎症」と「再生」をつなぐ新しいシグナルを発見 — 再生医療や癌治療の新しい標的になる可能性 —

概要

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学分野の前原喜彦教授、カリフォルニア大学サンディエゴ校の谷口浩二研究員（九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科教室員）、マイケル・カリン教授らの研究グループは、炎症と腸の再生をつなぐ新しいシグナル（gp130-Src/Yes-YAP シグナル）を発見しました。このシグナルは再生医療や癌治療の新しい標的になる可能性があります。

本研究成果は、2015年2月25日（水）午後6時（英国時間）に、英科学誌『Nature』の電子版に掲載されました。

■背景

多くの癌の発生や進展には、慢性炎症が寄与していることがよく知られており、近年、炎症が癌を促進するメカニズムが次第に明らかになってきています。一方、組織傷害時には急性炎症が引き起こされ、炎症が創傷の治癒（再生）を促進していることが知られていますが、そのメカニズムはよく分かっていませんでした。炎症時には炎症性サイトカイン（※¹）であるインターロイキン-6（IL-6）（※²）や腫瘍壊死因子（TNF）などが免疫細胞などにより大量に産生されることが報告されており、IL-6ファミリーサイトカインは共通のサイトカイン受容体 gp130 を介して創傷の治癒を促進すると考えられています。

■内容

研究グループは、IL-6-gp130 シグナルの腸上皮細胞における役割を明らかにするために、以前から知られていた gp130 の恒常的活性化型変異の遺伝子導入マウス（gp130 遺伝子導入マウス）を作製しました。この遺伝子を腸上皮細胞に特異的に発現するモデルマウスを作製することで、腸上皮細胞が常に IL-6 の刺激を受けて gp130 が活性化している状態が再現されます。

・腸上皮細胞における恒常的 gp130 シグナル活性化の影響

gp130 遺伝子導入マウスでは腸が太くなり、増殖している未熟な腸上皮細胞の増加と分泌細胞の減少がみられました。また腸炎による腸上皮細胞の傷害にも強いことがわかり、腸上皮細胞の再生能が高まっている事が示されました。

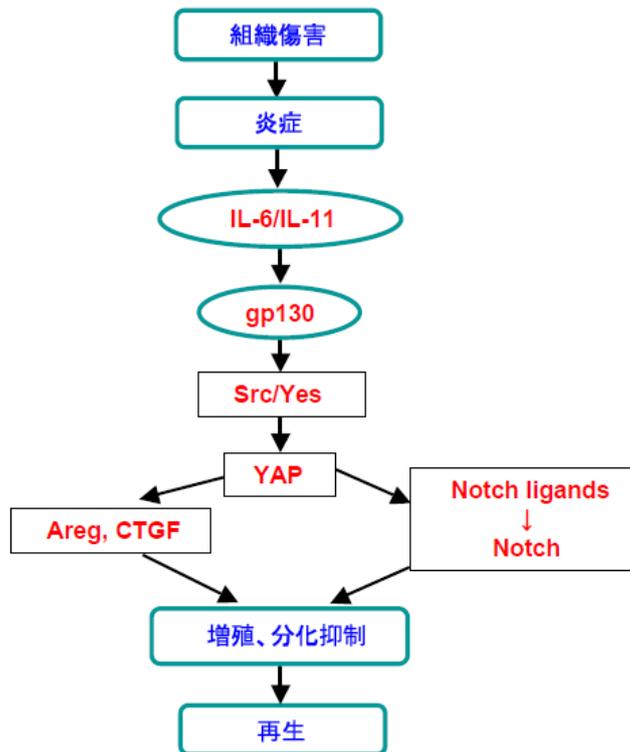
・Src/Yes-YAP-Notch シグナルの活性化の発見

腸において従来から知られていた炎症の情報伝達経路である JAK-STAT3 シグナルに加えて、Src/Yes-YAP-Notch シグナルが IL-6-gp130 シグナルの下流で活性化されていることを世界で初めて発見しました。YAP は ES 細胞、組織の再生や癌で重要な働きをしていることが報告されています。

■効果・今後の展開

腸炎や肝切除後において YAP が非常に強く活性化し、再生を促進することが報告されていますが、どのように YAP が活性化されるかは明らかではありませんでした。今回の研究では、組織損傷に伴う炎症反応が起き、IL-6-gp130 シグナルを活性化した際に JAK-STAT3 シグナルに加えて、Src/Yes-YAP-Notch シグナルが活性化し、腸の再生を促進することを初めて明らかにしました（モデル図）。これは組織損傷時の「炎症」がどのように腸や肝臓の「再生」を引き起こすかという、「炎症」と「再生」をつなぐ新しいシグナルの発見です。

再生を促進するシグナルの多くは癌においても活性化していることが知られており、このシグナルが癌においても活性化していれば、新しい治療標的になる可能性があります。



(モデル図)

【用語解説】

(※1) サイトカイン：

細胞で産生され、特異的な受容体を介して細胞間情報伝達を担うタンパク質の総称

(※2) インターロイキン-6：

主に免疫細胞から産生される代表的な炎症性サイトカイン

【お問い合わせ】

大学院医学研究院 教授 前原 喜彦 (まえはら よしひこ)

電話：092-642-5461

FAX：092-642-5482

Mail：maehara@surg2.med.kyushu-u.ac.jp

カリフォルニア大学サンディエゴ校 研究員

谷口 浩二 (たにぐち こうじ)

Mail：kotaniguchi@ucsd.edu