

新生児期に見られる腸炎の新たな動物モデルを開発 —新生児壊死性腸炎の原因の解明や治療法の開発に期待—

東邦大学の中野 裕康教授の研究グループは、新たに開発した遺伝子改変マウスを用いて、ネクロプトーシスと呼ばれる新しいタイプの細胞死が、胎児期の小腸上皮細胞で生じることにより、重篤な小腸炎を発症することを明らかにしました。この成果は、ヒト新生児で発症する重篤な壊死性腸炎の発症メカニズムの解明や新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究の背景

私たちの体を正常に保つためには、一部の細胞が適切に死ぬことが重要ですが、細胞死が過剰に起こると様々な病気を発症すると考えられています。また、アポトーシスと呼ばれる計画的細胞死がよく知られていますが、近年その他の細胞死も存在することが明らかになってきています。ネクロプトーシスはアポトーシス同様に制御された細胞死ですが、アポトーシスとは異なり細胞膜が早期に破裂して死ぬことから、細胞から放出される物質によって周囲に強い炎症を引き起こすと考えられています。ネクロプトーシスは心筋梗塞や脳梗塞、またウイルス感染細胞の排除などに関与していることが示唆されていますが、生体においてネクロプトーシスが生じた後にどのような応答が誘導されるかについては、あまりわかっていませんでした。

本研究の成果

そこで、中野教授らのグループは、ネクロプトーシス後の生体応答を個体レベルで解析するために、cFLIPs と呼ばれるネクロプトーシスを誘導する遺伝子を過剰に発現するマウスを開発しました。cFLIPs 過剰発現マウスの一部は子宮内で死亡することがわかりました。組織学的な解析では、全身の臓器に cFLIPs が発現しているにも関わらず、小腸でのみ重篤な炎症が認められました。小腸においては、小腸上皮細胞の脱落と微絨毛の短小化が認められ、壊死性腸炎を発症していることがわかりました (図 1A)。小腸上皮細胞においては予想通り一部の細胞にネクロプトーシスが誘導されていましたが (図 1B)、驚いたことに大量の小腸上皮細胞がアポトーシスに陥り、腸管の中に脱落していることがわかりました (図 1C)。さらに詳細な解析から、ネクロプトーシス細胞から炎症誘導物質 (DAMPs と総称) が放出され、それに応答して 3 型自然リンパ球 (ILC3) (注 7) と呼ばれる特殊なリンパ球が小腸に集まり、さらに活性化され、その細胞の産生するサイトカインの 1 種であるインターロイキン (IL)-22 (注 8) の発現の上昇が認められました。

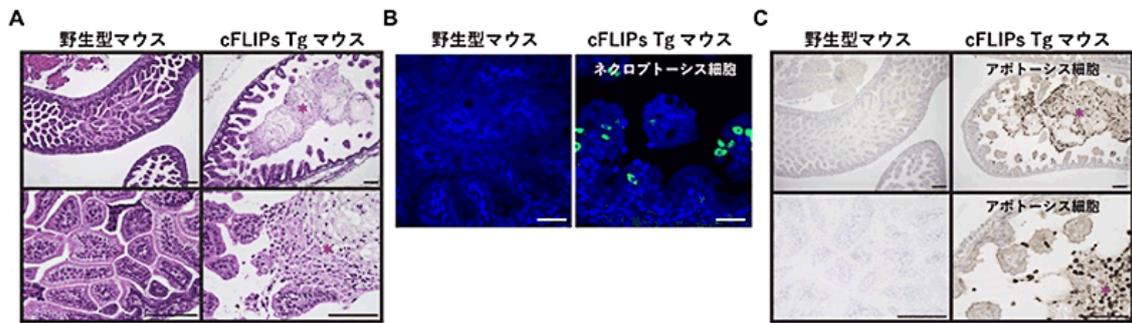


図 1. cFLIPs Tg マウスは重篤な小腸炎を発症

(A) マウス胎児の小腸の組織像。胎児期の野生型マウスの小腸の内腔（内側）は絨毛でほとんど埋め尽くされている（左）。cFLIPs Tg マウスでは、小腸の絨毛が極端に短くなり、上皮細胞が脱落し、内腔に死んだ小腸上皮細胞が多数存在する（右、赤アステリスク）。

(B) 野生型マウス的小腸ではネクロプトーシス細胞（緑色）はみられないが、cFLIPs Tg マウス的小腸上皮細胞ではネクロプトーシス細胞が見られる（緑色）。

(C) 野生型マウス的小腸ではアポトーシス細胞（茶色）は、ほとんど見られないが、cFLIPs Tg マウス的小腸の内側（赤、アステリスク）では多数のアポトーシス細胞が見られる（茶色）。

横棒は 100 μ m。

小腸炎の発症のメカニズムを明らかにするために、ILC3 や IL-22 を除去したところ、アポトーシス細胞の出現をブロックしたものの、ネクロプトーシス細胞の出現は抑制しませんでした。以上の結果により、ネクロプトーシスになった小腸上皮細胞が ILC3 を活性化し、活性化された ILC3 が IL-22 を産生して、小腸上皮細胞にアポトーシスを誘導する、というネクロプトーシスに続く反応が胎児の小腸で起こっていることが初めて明らかとなりました（図 2）。

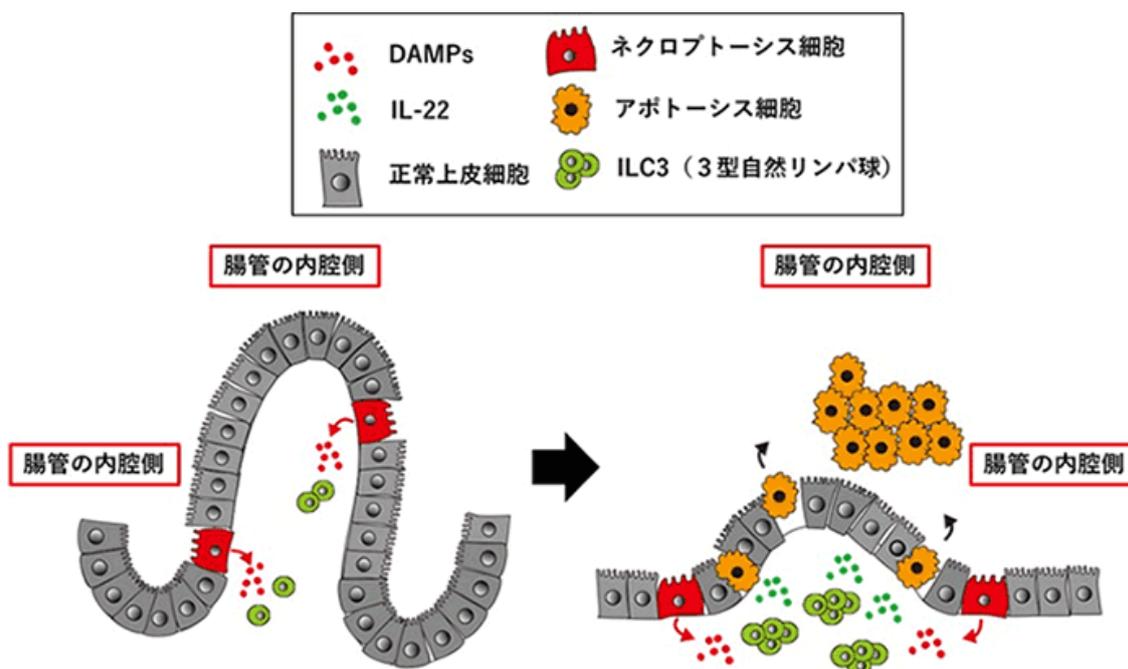


図2. ネクロプトーシス細胞による小腸炎発症のメカニズム

cFLIPs の過剰に発現した小腸上皮細胞の一部にネクロプトーシスが誘導され（細胞、赤）、DAMPs（炎症誘導物質、赤丸）が放出される。それに応答して ILC3（3型自然リンパ球）が小腸に移動してくる（左）。移動してきた ILC3 は活性化されて、IL-22（緑丸）を分泌する。分泌された IL-22 が小腸上皮細胞に作用する。IL-22 のシグナルを受け取った小腸上皮細胞はアポトーシスとなり腸の内側に脱落する（右）。その結果小腸の絨毛は極端に短くなる。

今後の展望

今回開発したマウスモデルは cFLIPs と呼ばれる遺伝子を過剰発現するというモデルですが、胎児期の未熟な環境において虚血などが原因でネクロプトーシスが小腸上皮細胞に誘導される可能性も十分に考えられます。一方でヒト新生児、特に未熟児が時に壊死性腸炎と呼ばれる重篤な病気を発症することが知られています。その原因は腸管への血流不足による低酸素状態などが考えられていますが、十分に解明されていません。今回作成したマウス胎児の小腸炎の組織像は、ヒト新生児に生じる壊死性腸炎に類似していることから、今回の研究の成果がヒト新生児の壊死性腸炎の原因の解明や、新たな治療法の開発につながる可能性が示されました。

日本語：https://www.amed.go.jp/release_20190527.html