

I型インターフェロンシグナル制御による血液・腸幹細胞維持機構の解明

病理病態学、感染・免疫学および
その関連分野

研究者所属・職名 : 難治疾患研究所・教授

ふりがな おおてき としあき

氏名 : 樗木 俊聡

主な採択課題 :

- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「病的・生理的免疫系干渉による組織幹細胞低下メカニズムの解明」\(2017-2018\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「免疫系の組織幹細胞干渉による組織恒常性の維持と破綻」\(2015-2016\)](#)
- [基盤研究\(A\)「I型IFNs依存性造血幹細胞制御による新規疾患治療法の創成」\(2009-2011\)](#)

分野 : 免疫学、組織幹細胞学

キーワード : IFNシグナル、造血幹細胞、腸上皮幹細胞、自己複製能、多分化能、異常分化

課題

● なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

I型インターフェロン (IFN) はウイルス感染時に主に免疫細胞から産生されウイルスを排除する重要な機能を持つが、何ら感染のない宿主でも微量のI型IFNが産生されており (生理的I型IFN)、この生理的I型IFNシグナルが適切に調節されていることはあまり知られていない。私たちは、生理的I型IFN及びその調節機構の生物学的意義を明らかにすることを目的として研究を行った。

● 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

組織の恒常性維持は組織幹細胞に依存するため、専門外の造血幹細胞 (HSC) や腸上皮幹細胞 (小腸 : ISC、大腸 : CoSC) に対するI型IFNの作用を解析する必要が生じた。また、本研究を行うにあたり、生理的I型IFNシグナルが持続するマウスモデルとして、I型IFNシグナルを抑制する転写因子IRF2を全身性あるいは組織特異的に欠損するマウスを用いた (図1)。

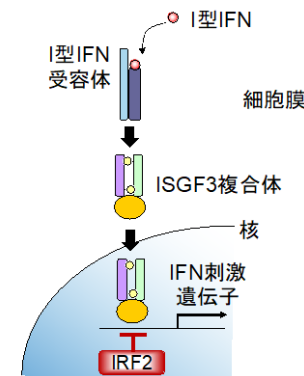


図1 I型IFNシグナル

I型インターフェロンシグナル制御による血液・腸幹細胞維持機構の解明

病理病態学、感染・免疫学および
その関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

HSC、ISC、CoSCは自己複製と分化のバランスを適正に保つことによって血液や腸の恒常性を維持している。私たちは、I型IFNシグナルがそれら組織幹細胞に量的・質的变化をもたらすこと、IRF2が同シグナルを適切に制御することによって機能的幹細胞を維持していることを明らかにした（Natureダイジェスト 2021, 18:22）。

1. HSCに関する成果（Nat Med 2009, 15:696）

- ・一過性のIFNシグナルはHSCの増殖を伴う分化を誘導した。
- ・生理的I型IFNシグナルが持続すると（Irf2^{-/-}マウス）、HSCの自己複製能低下と分化偏向が観察された。その結果、HSCの数が減少してミエロイド系細胞への分化が亢進した（図2上）。

2. ISC、CoSCに関する成果（Nat Cell Biol 2020, 22:919; Sci Rep 2020, 10:14639）

- ・生理的I型IFNシグナルが持続すると、ISCの自己複製能が低下して分泌細胞への分化が亢進した。その結果、ISCが減少して未熟な分泌細胞が増加・蓄積した（図2下）。CoSCの数も減少していた。
- ・Irf2^{-/-}マウスに大腸炎を誘導すると、コントロールマウスと比較して、大腸上皮の再生がほとんど起こらずIrf2^{-/-}マウスが死亡した。

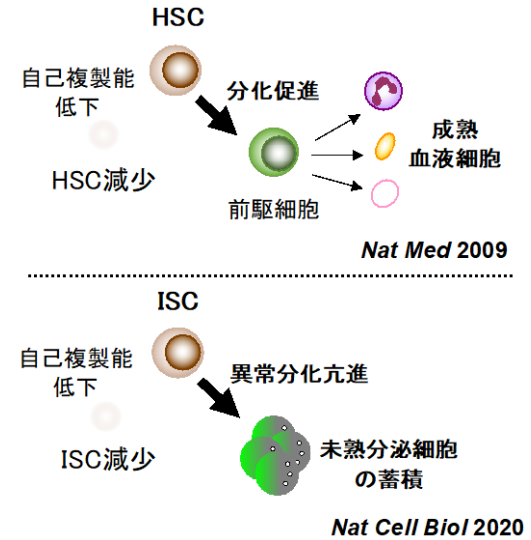


図2 持続的I型IFNシグナルによる組織幹細胞の機能変容

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今後は、血液や腸以外の組織幹細胞においてもIFNシグナルが幹細胞ストレスとして作用する可能性、IFNシグナル制御システムとしてIRF2の重要性を検証したい。また、持続的I型IFNシグナルが関与するさまざまな疾患の病態を解明して新たな治療法開発に貢献していきたい（図3）。

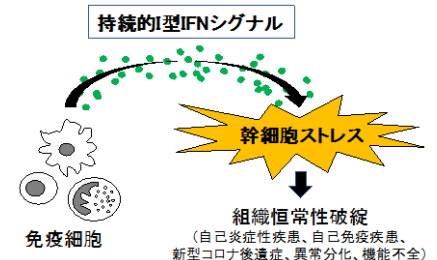


図3 持続的I型IFNシグナルと疾患