



研究課題名 糖鎖による腸管恒常性維持機構の解析

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

たけだ きよし
竹田 潔

研究課題番号： 21H05043

研究者番号：20309446

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）：145,600千円

キーワード： 消化管、糖転移酵素、腸内細菌、粘膜免疫

【研究の背景・目的】

クローン病、潰瘍性大腸炎に代表される炎症性腸疾患(inflammatory bowel diseases: IBD)は、近年我が国でもその患者数が急激に増加し、社会的にも問題になっている難治性の疾患である。これまで、IBDの病態解明のため、種々のマウスモデルを用いた解析が行われ、免疫系の暴走が病態と関わっていることが明らかになっているが、その根本的な病因・病態解明には至っていない。IBDの病態では、粘膜免疫システムが、免疫にとっての非自己（異物）である腸内細菌を攻撃することで、炎症が起こっている。このことから、健康な状態で粘膜免疫システムが腸内細菌を認識しないメカニズムを明らかにすることが必要と考えられる。

粘膜免疫システムと腸内細菌の相互作用という観点で腸管組織を見ると、粘膜免疫システムと腸内細菌の間には単層の消化管上皮細胞が存在している。消化管上皮細胞は、粘膜免疫システムと腸内細菌を分け隔てるバリア機能があることを我々は明らかにしてきた。従来、消化管上皮のバリア機能は、上皮の産生するムチンが主成分の粘液による物理的なバリア機能が報告されていたが、それだけではなく、上皮に特異的に発現する糖タンパク質 Ly6/PLAUR domain containing 8 (Lypd8)が、管腔内に分泌され、運動性の高い鞭毛を有する腸内細菌の鞭毛に会合し、その運動性を止めることにより、腸管組織への侵入を抑制し、腸管恒常性を維持していることを明らかにしてきた。さらに、潰瘍性大腸炎の患者では、この発現が激減していることも明らかにしている。

Lypd8は糖鎖付加の極めて多いタンパク質である。大腸の粘液の主成分であるムチン Muc2も糖鎖付加の極めて多いタンパク質である。そして、Muc2欠損マウスがLypd8欠損マウス同様に腸管炎症に対する感受性が高いことから、両糖タンパク質の腸管恒常性維持における重要性が示唆されている。しかし、糖鎖修飾の腸管恒常性維持における意義は、まったく理解されていない。糖鎖がタンパク質の高次機能に極めて重要であることと相まって、糖転移酵素の遺伝的異常が多様な疾患に関わることがよく知られている。しかし糖転移酵素の腸管恒常性維持における機能はほとんど理解されていない。さらには、どのような糖鎖構造が、腸管恒常性維持に関わるかも全く理解されていない。

本研究では、翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾に焦点を当て、糖鎖自身の生理機能を腸管恒常性維持機構の観点で明らかにする。

【研究の方法】

糖鎖修飾の腸管恒常性維持における役割を明らかにするため、B3galt5, Chst4, St6galnac6, B3gnt7を主な

標的にして、本酵素群の腸管での機能とともに、本酵素により修飾される糖鎖構造の機能を下記の項目に従い解析する。

- ・各遺伝子欠損マウスの腸管炎症に対する感受性の解析
- ・各遺伝子欠損マウスの腸内細菌叢、粘膜免疫システムの解析
- ・各遺伝子欠損マウスの腸管組織の糖鎖構造の解析
- ・標的糖鎖の腸管恒常性維持機能の解析
- ・ヒト IBD 患者で認められる糖転移酵素遺伝子 missense mutation の意義の解析
- ・ヒト IBD 患者の腸管組織における糖鎖構造の解析

これらの解析により、糖転移酵素、そして糖鎖構造自身の腸管恒常性維持における役割を明らかにし、その破綻による IBD 発症機構のメカニズムを明らかにする。

【期待される成果と意義】

これまでの腸管恒常性維持機構の解析は、一分子の機能に焦点を当て解析が進められてきた。本研究では、翻訳後修飾の一つである糖鎖修飾に焦点を当て、糖鎖自身の生理機能を腸管恒常性維持機構の観点で解析するもので、まだ世界的にもこのような解析は進められていない。すなわち、本研究により糖鎖による腸管恒常性維持機構を世界で初めて明らかにすることができるものと考えている。さらには、これらの一連の解析により、潰瘍性大腸炎の発症機構として、rare variantとして同定されているIBD感受性遺伝子群の腸管恒常性維持における役割を明らかにすることで、潰瘍性大腸炎が多数の遺伝子が関与する上皮バリア機能異常を基礎にして、腸内細菌の異常により発症することを、世界で初めて提唱することができるようにとなると考えられる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kayama H, Okumura R, Takeda K: Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine. *Annu. Rev. Immunol.* 38, 23-48 (2020).
- ・ Okumura R, Kurakawa T, Nakano T, Kayama H, Kinoshita M, Motooka D, Gotoh K, Kimura T, Kamiyama N, Kusu T, Ueda Y, Wu H, Iijima H, Barman S, Osawa H, Matsuno H, Nishimura J, Ohba Y, Nakamura S, Iida T, Yamamoto M, Umemoto E, Sano K, and Takeda K: Lypd8 promotes the segregation of flagellated microbiota and colonic epithelia. *Nature* 532, 117-121 (2016).

【ホームページ等】

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/ongene/>