

2022 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	BMP/Smad シグナルによる腸管上皮幹細胞分化・増殖機構 —腸上皮組織構築の恒常性と破綻メカニズムの解明—
キーワード	① BMP シグナル、② 腸管上皮幹細胞、③ 小腸オルガノイド

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	ウチダ ヨシミ 内田 吉美
配付時の所属先・職位等 (令和4年4月1日現在)	昭和薬科大学 薬学部 特任助教
現在の所属先・職位等 (令和5年7月1日現在)	昭和薬科大学 薬学部 特任助教
プロフィール	2019年4月より株式会社ワールドインテック R&D 事業部入社。配属先企業で動物実験および細胞取り扱い業務に従事。2021年3月東京薬科大学大学院生命科学研究科にて博士(生命科学)取得。2021年4月より昭和薬科大学で特任助教として採用、現在に至る。

1. 研究の概要

BMP ファミリーは多彩な機能を持つサイトカインとして知られており、細胞増殖、細胞死、細胞分化、細胞運動などに深く関与している。BMP ファミリーシグナル異常が生じると、生体の恒常性が崩れ、多様な疾病の発症に繋がる。特に腸上皮組織の恒常性維持において BMP シグナルが関与するとの報告はあるが、詳細なメカニズムの解明は進んでいない。本研究では、各種 BMP シグナル遺伝子を欠損可能な遺伝子改変マウスを用いた解析を行うことで、腸上皮組織の恒常性維持における BMP シグナルの役割の解明を目指し研究を行った。

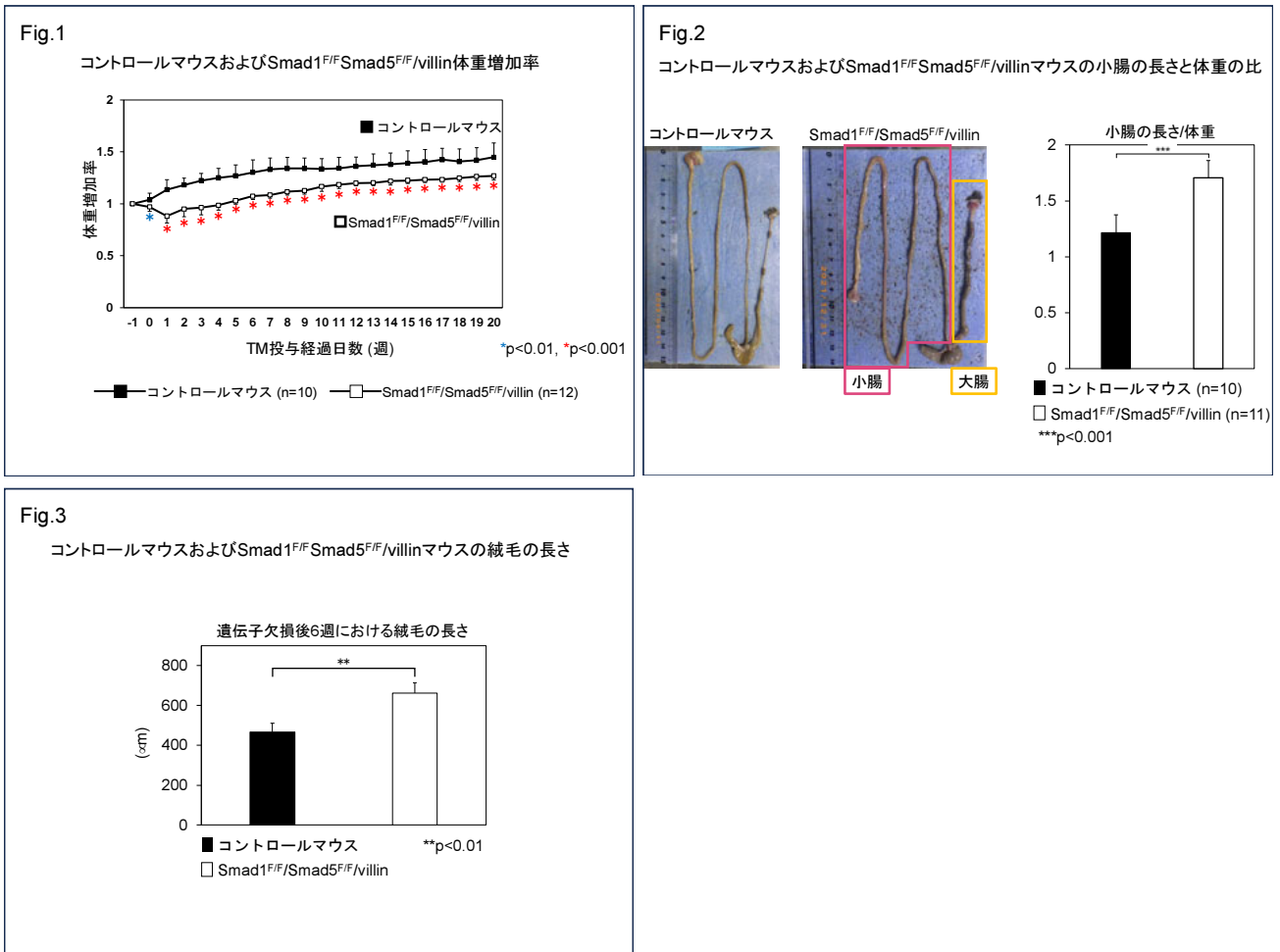
2. 研究の動機、目的

BMP ファミリーは多彩な機能を持つサイトカインとして知られており、細胞増殖、細胞死、細胞分化、細胞運動などに深く関与している。BMP ファミリーシグナル異常が生じると、生体の恒常性が崩れ、多様な疾病の発症に繋がる。BMP ファミリーシグナル異常により発症する疾患の一例として「がん」が挙げられる。例えば、ALK3 や Smad4 遺伝子変異が家族性大腸ポリポーシス症の原因であることが知られている。がん化の過程は本来正常な組織構築過程が破綻した状態とも捉えられることから、遺伝子改変マウスなどを用いて正常な腸管上皮組織構築過程の理解を深めることはがん化の機序の解明や新たな治療薬の開発に繋がると期待される。そこで、本研究では、各種 BMP シグナル関連遺伝子を欠損可能な遺伝子改変マウスを用いた解析に取り組むことで、腸上皮組織の恒常性維持における BMP シグナルの役割の解明を目指し研究を行った。

3. 研究の結果

当初、Lgr5-CreER マウスを用いて消化管上皮幹細胞特異的に各種 BMP シグナル関連遺伝子を欠損させたマウスで解析を行う予定であった。しかし、当該マウスを用いた研究で、遺伝子欠損効率が低いことを明らかにした。そこで計画を変更して、消化管上皮組織特異的に各種 BMP シグナル関連遺伝子を欠損させたマウスで解析を行った。その結果、Smad1/Smad5 を消化管上皮細胞特異的に欠損させたマウス (Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウス) ではコントロールマウスに比べて体重増加が抑制されることが明らかになった (Fig. 1)。また、遺伝子欠損処理終了後 20 週で解剖し、小腸の長さを体重で割った値を算出し比較検討した。その結果、コントロールマウスに比べて Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウスでは小腸長/体重比が有意に増加することが明らかになった (Fig. 2)。また、これらのマウスの消化管より組織切片を作製して、小腸の絨毛の長さを測定したところ、コントロールマウスに比べて Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウスで有意に長いことも明らかになった (Fig. 3)。

今後は、Smad1^{F/F}/Smad5^{F/F}/villin マウスで生じる現象のメカニズムを解明するため、特徴的な遺伝子発現の違いを網羅的に探索する予定である。また、有望な遺伝子を同定できた場合は、試験管内で作製できる小腸 (マウス小腸オルガノイド) で当該遺伝子の発現を調節した際に、どのような変化が認められるか検討する予定である。



4. 研究者としてのこれからの展望

今後も謙虚な姿勢で研究に取り組むとともに、自身のバックグラウンドを生かして難病の病態形成メカニズムの解明や治療法の開発に携わってゆきたいと考えています。

5. 支援者 (寄付企業等や社会一般) 等へのメッセージ

みなさまのご支援のおかげで、本研究を遂行することができました。深く感謝申し上げますとともに、さらに研究を深めてゆきたいと思っております。