

亜鉛が腸粘膜の増殖を制御する 分子機構の一端を解明

本研究成果のポイント

- 亜鉛の輸送体である「ZIP7」は腸管上皮細胞の増殖に必須
- 「ZIP7」は小胞体ストレスによる細胞死を抑制することで細胞増殖を維持する
- 亜鉛と「ZIP7」による腸管粘膜維持の新たなメカニズム解明が前進

徳島文理大学、慶應義塾大学、富山大学、理化学研究所らの研究グループは、細胞内の亜鉛濃度を精密に制御する亜鉛の輸送体(亜鉛トランスポーター)^[1]の1つ「ZIP7」が、腸管上皮細胞の増殖と幹細胞の維持に重要な働きをしていることを発見しました。これは、深田俊幸(徳島文理大学薬学部 教授)、長谷耕二(慶應義塾大学薬学部 教授)、大橋若奈(富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 助教)を中心とする共同研究グループ^[2]による研究成果です。

亜鉛は生命活動に必要な微量元素の1つであり、生体内の量が低下すると、味覚異常、インスリン代謝の異常、創傷治癒の遅延、免疫機能不全など、体内のあらゆる機能の異常をもたらす、糖尿病をはじめとする様々な病気と関連しています。また、以前から亜鉛の不足は消化管の炎症や腸粘膜構造の異常と関わることが言われてきました。腸粘膜構造は、腸管上皮細胞が増殖と分化を絶えず繰り返すことで維持されています。しかし、亜鉛が腸管上皮細胞の増殖と分化を制御する詳しい仕組みは不明でした。そこで、共同研究グループは、腸粘膜を覆う腸管上皮細胞と体内の亜鉛濃度調整を担う亜鉛トランスポーターとの関係の解明に取り組みました。

共同研究グループは、役割が不明であった亜鉛トランスポーターZIP7に注目し、ZIP7の遺伝子欠損マウスを用いて解析しました。その結果、ZIP7を欠損すると腸粘膜構造が維持できないことを見出しました。さらに詳しく調べると、ZIP7を欠損すると小胞体ストレス^[3]が異常に高まり、細胞死が誘導されることが判明しました。その結果、幹細胞が失われ、腸管上皮細胞が死滅し、腸粘膜構造が崩壊することを明らかにしました。

今回の成果は、亜鉛トランスポーターZIP7が腸管上皮細胞の増殖制御に必要であり、腸粘膜の維持に必須であることを示しています。今後、ZIP7と腸疾患等との関連を解析することで、ZIP7が有効な治療ターゲットとなることが期待されます。

本成果は『*PLOS Genetics*』オンライン版に10月13日午後2時(アメリカ東部時間)に掲載されます。

1. 背景

亜鉛は必須微量元素の1つであり、生命活動に重要な働きをしています。亜鉛の代謝異常は糖尿病や味覚異常、皮膚疾患、生殖機能低下、免疫不全などの原因となることが知られています。細胞内の亜鉛濃度は、その輸送体である亜鉛トランスポーターによって制御されており、細胞内に存在する亜鉛イオンはシグナル因子(亜鉛シグナル)として細胞内情報の伝達制御に重要な役割を果たしていると考えられています。

例えば、亜鉛トランスポーターZIP13は骨などの形成に関わる増殖因子BMP^[4]や組織発生で重要な役割を持つ増殖因子TGF- β ^[5]の情報伝達制御に関わることが示されています^[6]。また、ZIP14はホルモンなどの情報を細胞内に伝えるGタンパク質共役受容体^[7]の制御に関わることが明らかとなっています^[8]。さらに、ZIP10は細胞死の誘導に関わるカスパーゼ経路を制御していることが分かっています^[9]。このように、それぞれの亜鉛トランスポーターが制御する機能には、生物学的な特異性があることが示されています^[10]。しかし、消化管粘膜の維持や機能にどの亜鉛トランスポーターがどのように関わっているのか、その詳しいメカニズムは明らかにされていませんでした。

2. 研究手法と成果

共同研究グループは、消化管粘膜の維持と機能に深く関わる腸管上皮細胞に着目し、生理的意義が不明であった亜鉛トランスポーターZIP7が、小腸の腸陰窩^[11]に存在する腸管上皮細胞に強く発現していることを見出しました。そこで、タモキシフェンを投与することでZIP7の遺伝子を腸管上皮細胞だけで欠損するマウスを作製し、タモキシフェン投与による腸管上皮細胞でのZIP7欠損誘導を行って解析しました。その結果、ZIP7欠損を誘導した数日後からマウスの死亡率が上昇し、1週間ほどで全てのマウスが死亡しました。小腸粘膜は、絨毛と陰窩の二つの構造を持ちますが、組織学的解析から、ZIP7欠損マウスでは絨毛と陰窩の形が保たれておらず、腸粘膜構造の著しい崩壊が認められました(図1)。また、腸管上皮細胞の細胞増殖が顕著に低下し、腸管上皮幹細胞が消失していました。さらに、培養腸陰窩を用いた解析から、ZIP7を欠損すると腸管上皮細胞は増殖することができず、死滅していくことが明らかとなりました。このことから、ZIP7が腸管上皮細胞の増殖と幹細胞の維持といった腸上皮の恒常性維持に必須であることが分かりました。

次に、ZIP7の欠損による腸管上皮細胞の恒常性破綻の分子メカニズムを検証しました。その結果、ZIP7欠損状態では小胞体のストレス応答に関わる遺伝子群の発現量が高まっていることが分かりました。小胞体ストレス応答が高くなると、細胞死を誘導するプログラムが開始されます。ZIP7の欠損誘導に応じて小胞体ストレス応答の高まりとともに細胞死を誘導する遺伝子の発現が著しく増加し、この小胞体ストレス応答の高まりはZIP7タンパク質を供給することで解消されました。これらの結果から、ZIP7が欠損すると活発に増殖する腸管上皮細胞の小胞体ストレスが解消されなくなり、細胞死を起こしていることを示唆しています。

今回の結果は、腸管構造の恒常性を担う腸管上皮細胞の増殖と腸管上皮幹細胞の維持において、ZIP7は極めて重要な制御因子であることを示しています(図2)。

3. 今後の期待

今回の解析から、亜鉛トランスポーターZIP7 が消化管上皮細胞の増殖制御を担うことが明らかとなりました。このことは、ZIP7 の働きによって運ばれる亜鉛が、腸管粘膜の環境維持に必須であることを示しています。腸粘膜の恒常性の破綻は、炎症性腸疾患やがんなどの病気の引き金になる危険性を有しています。今後、ZIP7 と疾患との関連を研究し、ZIP7 の機能を制御する化合物を見つけることで、新たな疾患治療法の開発に繋がることが期待されます。

原論文情報：

Wakana Ohashi, Shunsuke Kimura, Toshihiko Iwanaga, Yukihiro Furusawa, Tarou Irié, Hironori Izumi, Takashi Watanabe, Atsushi Hijikata, Takafumi Hara, Osamu Ohara, Haruhiko Koseki, Toshiro Sato, Sylvie Robine, Hisashi Mori, Yuichi Hattori, Hiroshi Watarai, Kenji Mishima, Hiroshi Ohno, Koji Hase, and Toshiyuki Fukada

“Zinc transporter SLC39A7/ZIP7 promotes intestinal epithelial self-renewal by resolving ER stress”

PLOS Genetics 2016,12(10): e1006349, DOI:10.1371/journal.pgen.1006349

<報道担当・問い合わせ先>

(発表者・問い合わせ先)

徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室 教授
理化学研究所統合生命医科学研究センター 客員研究員
深田 俊幸 (ふかだ としゆき)
TEL : 088-602-8593 FAX : 088-655-3051
fukada@ph.bunri-u.ac.jp

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 教授
東京大学医科学研究所国際粘膜ワクチン開発研究センター
客員教授

長谷 耕二 (はせ こうじ)
TEL:03-5400-2484 FAX : 03-5400-2484

富山大学大学院 医学薬学研究部(医学) 分子医科薬理学講座
助教

大橋 若奈(おおはし わかな)
TEL:076-434-7262 FAX : 076-434-5021

<補足説明>

[1] 亜鉛トランスポーター

生体内の亜鉛の恒常性維持を担う亜鉛の輸送体で、その機能と構造的特徴から ZIP と ZnT トランスポーターに分類される。

参考文献: Fukada and Kambe, *Metalomics*, 2011; 3: 662–674

[2] 共同研究グループ

深田俊幸（徳島文理大学、理化学研究所、昭和大学）、長谷耕二（慶應義塾大学、東京大学医科学研究所）、大橋若奈（富山大学、理化学研究所）、木村俊介・岩永敏彦（北海道大学）、古澤之裕（東京大学医科学研究所）、入江太朗・美島健二（昭和大学）、大野博司・古関明彦・渡辺貴志（理化学研究所）、小原収（理化学研究所、かずさ DNA 研究所）、和泉宏謙・森寿・服部裕一（富山大学）、原貴史（徳島文理大学）、土方敦司（長浜バイオ大学）、佐藤俊朗（慶應義塾大学）、渡会浩志（東京大学医科学研究所）、Sylvie Robine（フランス CNRS/Institut Curie）

[3] 小胞体ストレス

細胞内小器官の小胞体が活動することによって小胞体にかかる負荷（ストレス）を指す。ストレスが軽度の場合は救済機構が働き小胞体の機能を維持するが、ストレスが過剰に蓄積した場合は救済機構から細胞死へと運命選択のスイッチが切り替わる。

[4] BMP (Bone Morphogenetic Protein)

TGF- β ファミリーに含まれ、骨や血管をはじめとするさまざまな組織の形成に関わる増殖因子。

[5] TGF- β (Transforming Growth Factor- β)

組織発生・細胞分化・胚発生など、多方面の生理現象において重要な役割を持つ増殖因子。

[6] 参考文献: Fukada et al, *PLOS One*. 2008; 3: e3642

[7] Gタンパク質共役受容体

GTP 結合タンパク質の活性化を介して細胞内シグナル伝達に関与する、細胞膜に存在する受容体タンパク質の一種。

[8] 参考文献: Hojyo et al, *PLOS One*. 2011; 6: e18059

[9] 参考文献: Miyai et al, *PNAS* 2014; 111: 11780–11785

[10] 参考文献: Zinc Signals in Cellular Functions and Disorders (Fukada and Kambe: Eds), 2014, Springer (Tokyo)

[11] 腸陰窩

小腸粘膜構造は、絨毛と陰窩の二つに分けられる。陰窩には腸管上皮幹細胞が存在し、未熟な一過性増殖細胞を産生する。増殖と分化により系列細胞を生み出す重要な部位である。

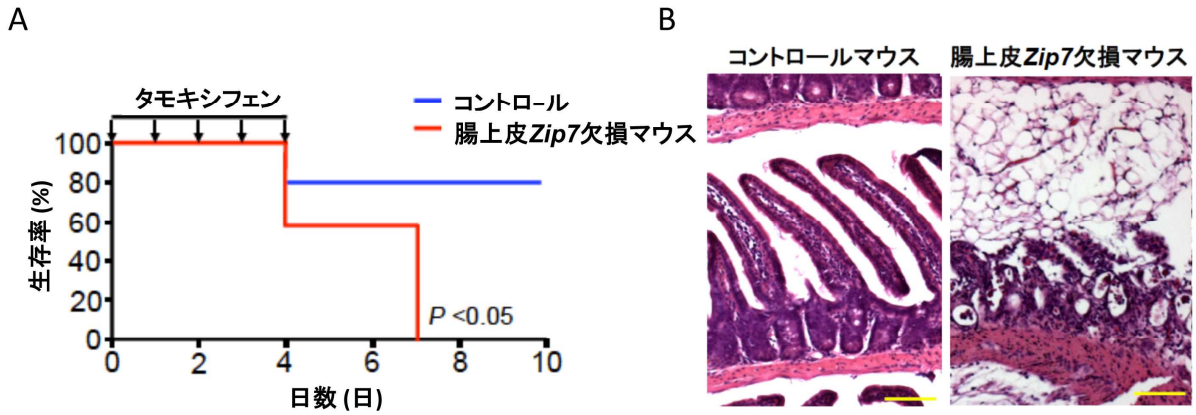


図 1: 腸管上皮細胞特異的 ZIP7 欠損マウスの解析

A: 腸上皮細胞での ZIP7 欠損誘導は、マウスの生存率を低下させる。
 B: 腸上皮細胞での ZIP7 欠損誘導により、絨毛と陰窩の構造が喪失して腸組織構造が崩壊する。

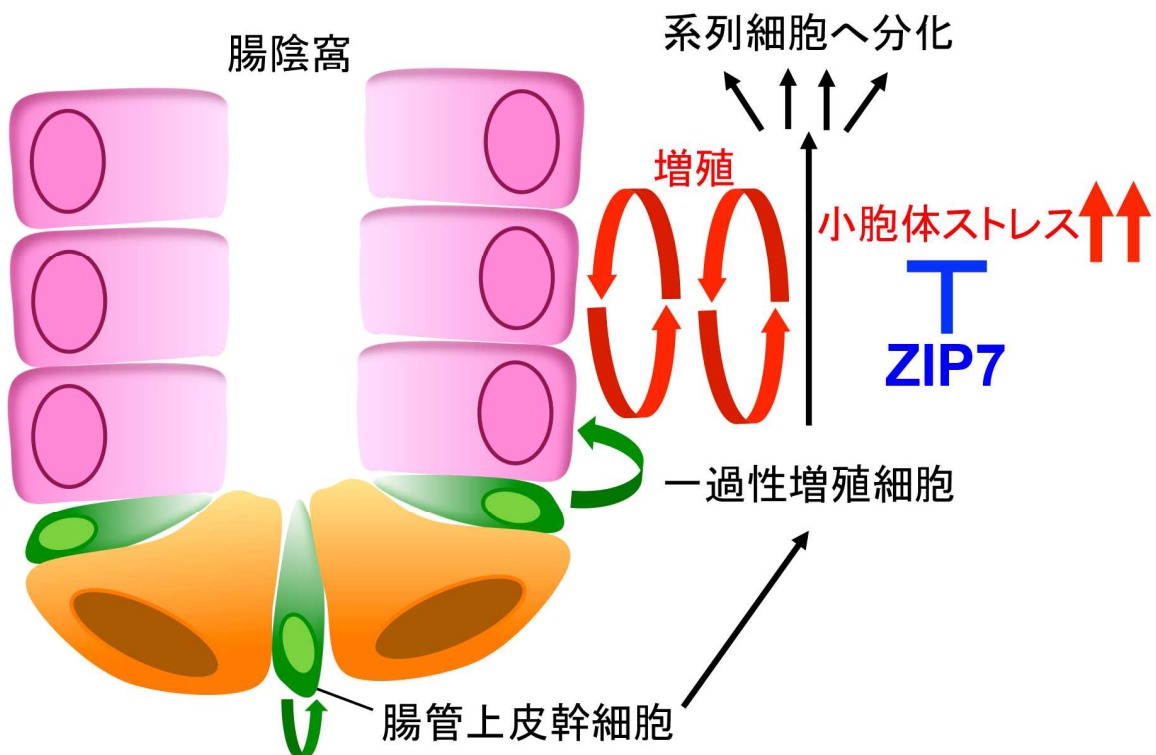


図 2: 今回の研究で明らかになった腸管上皮恒常性における ZIP7 の役割

ZIP7 は、小胞体ストレスを解消して腸管上皮細胞の増殖と幹細胞を維持する。この機構は、腸管恒常性の維持に重要であると考えられる。