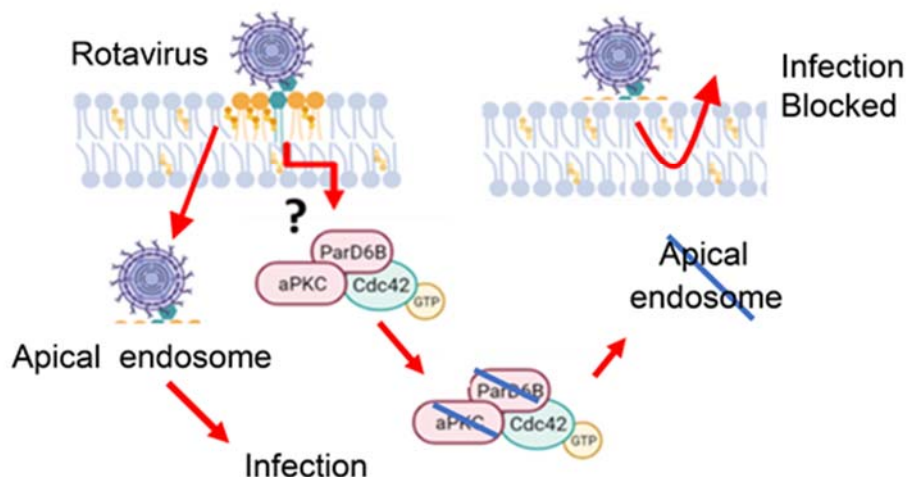


Cell-Autonomous Host Defense by Down-Regulation of the Apical Endosome



腸管上皮細胞による新たな感染防御機構を発見 —腸管感染症や炎症性腸疾患の病態解明や治療応用へ期待—

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学の前田啓子病院助教は、ポストン小児病院、ハーバードメディカルスクールの Lencer 博士らとの共同研究により、腸管上皮細胞がウイルスや毒素の侵入を感知して、感染を防御する機構を発見しました。

腸管粘膜は、細菌やウイルスなどの病原体に接しており、その最前線に位置する腸管上皮細胞は、病原体に対する様々な防御機構を持っています。これらの防御機構は、組織を感染から守り、腸管の恒常性を保つために必須の機構であり、その破綻は、腸管感染症、炎症性腸疾患の進展に深く関与します。しかしながら、これまでの研究では、腸管上皮細胞が、どのように病原体を認識して、感染を防御するかは不明な点が多く残されていました。多くのウイルスや細菌由来の毒素は、上皮細胞のエンドソームを介して細胞内へ侵入します。本研究グループは、網羅的解析により、細胞の極性維持に関与する PAR6B/aPKC/Cdc42 複合体が、エンドソームの機能を促進することを同定しました。その上、ウイルスが細胞膜の糖脂質に結合すると、PAR6B/aPKC/Cdc42 複合体の分解が誘導され、エンドソームの機能を阻害することにより、病原体の細胞内への侵入を阻止するという感染防御機構を発見しました。

本研究により、腸管上皮細胞が、ウイルスの細胞膜への結合を感知し、エンドソームの機能を阻害することで感染を防御するという新たな感染防御機構を同定しました。今後、この機構を解析することにより、腸管感染症や炎症性腸疾患の病態解明や治療法の開発につながることを期待されます。

この研究成果は、米国科学雑誌「Cell Host & Microbe」の2022年2月9日の電子版に掲載されました。

ポイント

- これまでの研究では、腸管上皮細胞がどのように病原体を認識して、感染を防御するかは不明な点が多かった。本研究において、腸管の上皮細胞が、病原体の細胞膜の糖脂質への結合を感知して、感染を防御することを発見した。
- 腸管上皮細胞は、エンドソーム^{*1}の機能を阻害することにより、病原体の侵入を阻害する。
- 腸管上皮細胞の防御機構^{*2}は、腸管感染症や炎症性腸疾患の病態に関与しており、本研究成果は、病態の解明や治療開発につながることで期待される。

1. 背景

腸管粘膜は、ウイルスや細菌などの病原体に接しており、その最前線である腸管上皮細胞は、病原体が細胞内へ侵入することを防ぐ独自の防御機構を持っています。腸管上皮細胞の防御機構は、感染から組織を守り、腸管の恒常性を維持するために必要な機構であり、その破綻は腸管感染症、炎症性腸疾患の進展に深く関与します。しかしながら、腸管上皮細胞がどのように病原体の侵入を感知し、侵入を阻止するかに関しては不明な点が多く残されていました

2. 研究成果

本研究グループは、ロタウイルス腸炎患者の小腸検体において、腸管の管腔側に局在する細胞膜蛋白の局在が基底膜側に変化することに着目をし（図1）、ヒトの腸管オルガノイド^{*3}を用いた網羅的解析を行いました。その結果、ロタウイルス感染後に発現が低下する分子として PARD6B を同定しました。PARD6Bの機能として、エンドソームの機能を促進することを同定しており（Nelms et al. 2017）、ロタウイルス感染において、PARD6Bの発現が低下することにより、エンドソームの機能が阻害される機構があると考えました。

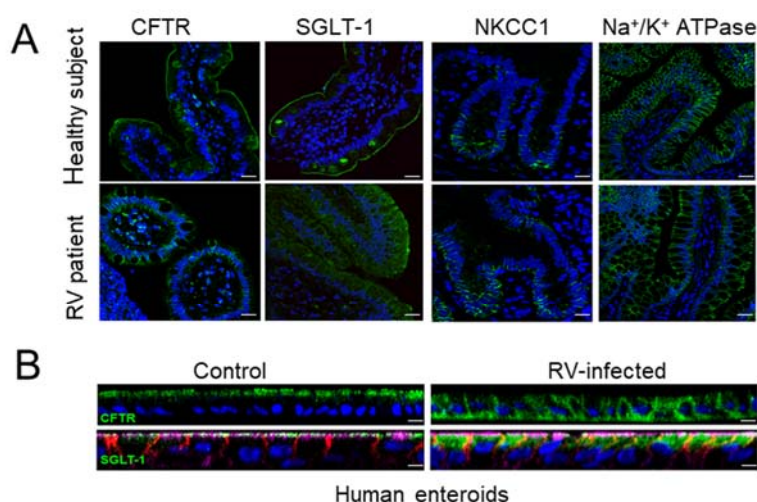


図1. ロタウイルス腸炎患者の小腸粘膜では、管腔側の細胞膜蛋白の局在が基底側へ変化する。

次に、ロタウイルス感染後の PARD6B の発現を経時的に測定しました。ヒト腸管上皮細胞株や腸管オルガノイドにロタウイルスを感染させると、感染早期に PARD6B/aPKC 複合体がプロテアーゼ依存性に分解されることが分かりました (図 2)。さらに、細胞内へは侵入せず増殖しない非活性型 (virus-like particle) のロタウイルスをヒトの腸管オルガノイドに感染させたところ、活性型のロタウイルスと同程度に PARD6B の分解を誘導しました。このことから、PARD6B はウイルスの増殖に伴って、分解が誘導されるのではなく、細胞膜への結合により、分解が誘導されることが分かりました。

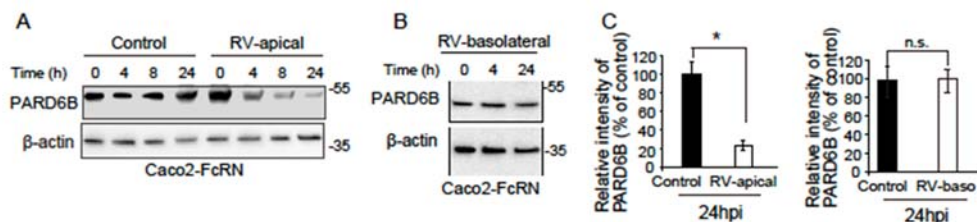


図2. ヒト腸管上皮細胞株にロタウイルス (RV) を感染させると、感染早期にPARD6Bの発現が低下する。

ロタウイルスは細胞膜への結合には、スフィンゴ糖脂質⁴が必要であることが複数報告されており、細胞膜のスフィンゴ糖脂質と結合するコレラ毒素や志賀毒素を大腸上皮細胞株に感染させたところ、同様に PARD6B の分解が誘導されました。また、受容体と結合しないコレラ毒素の変異株を用いた実験では、PARD6B の分解は誘導されませんでした。このことより、スフィンゴ糖脂質との結合が PARD6B/aPKC 複合体の分解を誘導するのに必要であると考えられました。

最後に、上皮細胞は PARD6B/aPKC 複合体の分解を誘導し、エンドソームの機能を阻害することにより、病原体の侵入を阻止しているのではないかと考えました。ロタウイルスを感染させてから、センダイウイルスを感染させると、PARD6B の分解が誘導され、細胞内のセンダイウイルス量がロタウイルスを単独で感染させた群と比較して有意に減少することが分かりました。さらに、コレラ毒素を感染後、ロタウイルスを感染させると、同様にロタウイルスを単独で感染させた群と比較してより優位にロタウイルス量が低下しました (図 3)。

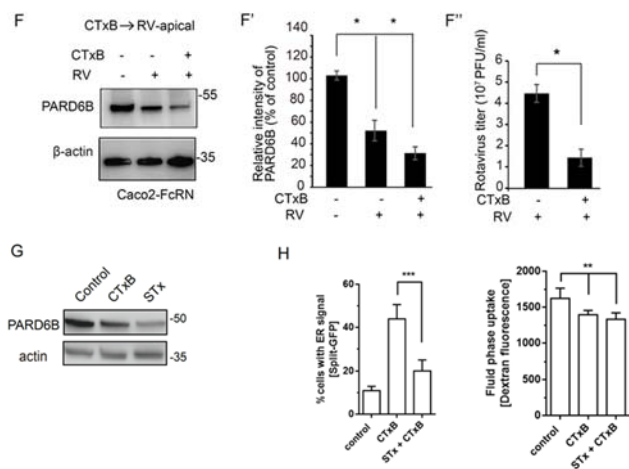


図3. ヒト腸管上皮細胞は、コレラ毒素の投与により PARD6Bの発現低下を誘導し、その後のウイルス感染を阻害する。

これらの結果から、腸管上皮細胞は、ウイルスや毒素が細胞膜のスフィンゴ糖脂質に結合すると、それを感知して PARD6B/aPKC 複合体の分解を誘導し、エンドソームの機能を阻害し、その後の感染を防御するという機構を見出しました。

3. 今後の展開

今後は、本研究で同定した感染の防御機構の機序の解明や、ノックアウトマウスを用いて生体における機能を解析予定です。また、防御機構の破綻が病因となっている腸管感染症や炎症性腸疾患、エンドサイトース^{*5}の異常である絨毛萎縮症等の病態との関連を検討していく予定です。

4. 用語説明

*1 エンドソーム：細胞内へと取り込まれた様々な物質の選別・分解・再利用などを行う細胞小器官。

*2 防御機構：病原体などの異物が侵入するのを防いだり体内に侵入した異物を排除したりする働き。

*3 オルガノイド：人為的に作られた器官に類似した組織体。器官形成に寄与する幹細胞や前駆細胞から、発生や再生課程に必要なプロセスを加えることにより作成された組織体。

*4 スフィンゴ糖脂質：脂質の一種であり細胞膜の構成分子の一つであり、細胞接着や細胞間相互作用などの生命現象に重要な役割を果たしている。

*5 エンドサイトース：細胞が外部からの物質（栄養、病原体、情報分子など）を細胞内へ取り込み、エンドソームへ送る機構。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cell Host & Microbe

論文タイトル：Depletion of the apical endosome in response to viruses and bacterial toxins provides cell-autonomous host defense at mucosal surfaces

著者：Keiko Maeda^{1,**}, Nicholas C. Zachos², Megan H. Orzalli^{1,***}, Stefanie S. Schmieder¹, Denis Chang¹, Katlynn Bugda Gwilt¹, Michele Doucet², Nicholas W. Baetz², Sun Lee², Sue E. Crawford³, Mary K. Estes^{3,4}, Jonathan C. Kagan^{1,5}, Jerrold R. Turner^{5,6*}, and Wayne I. Lencer^{1,5}

所属：¹Division of Gastroenterology, Boston Children's Hospital and Harvard Medical School

²Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine

³Department of Molecular Virology and Microbiology, Baylor College of Medicine

⁴Department of Medicine, Baylor College of Medicine

⁵Harvard Digestive Diseases Center, Harvard Medical School

⁶Department of Pathology, University of Chicago

* Current affiliation: Departments of Pathology and Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School

** Current affiliation: Department of Endoscopy, Nagoya University Graduate School of Medicine

*** Current affiliation: Program in Innate Immunity, Division of Infectious Diseases and Immunology, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School

DOI : 10.1016/j.chom.2021.12.011

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cel_220221en.pdf