



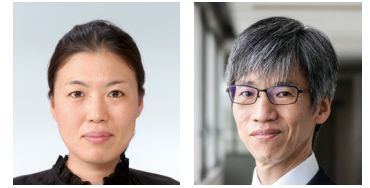
# 腸内細菌による潰瘍性大腸炎増悪メカニズムの 解明と治療への応用

高等共創研究院

准教授 香山 尚子 [https://researchmap.jp/0425Kayama\\_Hisako](https://researchmap.jp/0425Kayama_Hisako)

医学系研究科 免疫制御学

教授 竹田 潔 <https://researchmap.jp/read0118278>



## 研究の概要

大腸や小腸などに慢性的な炎症や潰瘍が生じる難治性疾患である炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病など）では、「腸内細菌叢の乱れ」「腸内細菌が産生する代謝産物の種類や量の変化」が発症および病態形成に深く関与すると考えられている。しかし、その制御にかかわる分子メカニズムについては不明な点が多い。本研究グループは、上皮細胞に発現する膜型 ATP 分解酵素 E-NTPD8 が増殖期の腸内細菌が腸管腔内に分泌するアデノシン三リン酸（ATP）の分解に必須であること、潰瘍性大腸炎患者の大腸上皮細胞では *ENTPD8* mRNA の発現が低下していることを見出した。*Entpd8* の欠損に伴いマウス腸管内で増加した腸内細菌由来 ATP は、P2X4 受容体を介して細胞内代謝経路の一つである解答系を亢進させることにより好中球のアポトーシスを抑制し、好中球の増加を伴う大腸炎の重症化にかかわることを明らかにした。

## 研究の背景と結果

潰瘍性大腸炎（UC）は、本邦を含め世界的に患者数が増加している。腸内細菌の代謝産物であるの一つである細胞外 ATP は、P2X/P2Y 受容体を介して免疫細胞を活性化する。過剰な炎症応答は UC の発症や増悪の原因となるため、大腸において細菌由来 ATP の濃度は厳密に制御される必要がある。しかし、そのメカニズムについては未解明な点が多い。

我々は、マウス大腸において E-NTPD8 が上皮細胞特異的に高発現していること、UC 患者の大腸上皮細胞では *ENTPD8* mRNA の発現が低下していることを見出した。そこで、E-NTPD8 が UC におよぼす影響を明らかにするため *Entpd8* 欠損 (*Entpd8*<sup>-/-</sup>) マウスを作成した。*Entpd8*<sup>-/-</sup> マウスの便では ATP 濃度上昇が示されたが、抗生剤投与により便中 ATP 濃度は野生型マウスと同程度にまで低下した。UC 様腸炎を誘導するためデキストラン硫酸炎を投与した *Entpd8*<sup>-/-</sup> マウスでは、好中球の増加を伴う大腸炎の重症化が示された。*Entpd8*<sup>-/-</sup> マウスの大腸炎は、(1) 抗 Gr-1 抗体投与による好中球の除去、(2) ATP 受容体 *P2rx4* 欠損により大腸炎の症状が改善した。大腸好中球を分解されない ATP (ATP $\gamma$ S) で刺激したところ、細胞死の一種であるアポトーシスの起こる割合が低下することが示された。また、細胞内代謝経路の一つである解答系を止める試薬 2DG を加えると ATP $\gamma$ S によるアポトーシス抑制は起こらなかった。さらに、ATP $\gamma$ S で刺激した大腸好中球では、P2X4 受容体を介して Ca<sup>2+</sup> シグナルの活性化が起こるとともに解答系の活性指標である細胞外酸化速度の値が高くなること示された。これにより、E-NTPD8 による腸内細菌由来 ATP の分解は、P2X4 受容体を介した好中球細胞内代謝リプログラミングによる大腸炎の重症化を防ぐために必須であることが明らかとなった。

## 研究の意義と将来展望

多因子疾患であり、未だ根本的治療法は確立されていない炎症性腸疾患では、症状に合わせた多様な治療法の開発が望まれている。本研究により、炎症性腸疾患の重症化につながる宿主免疫細胞内代謝リプログラミング機構の一部が明らかとなり、細胞外 ATP や P2X4 受容体シグナル経路を標的とした治療法および診断法の開発が加速することが期待される。

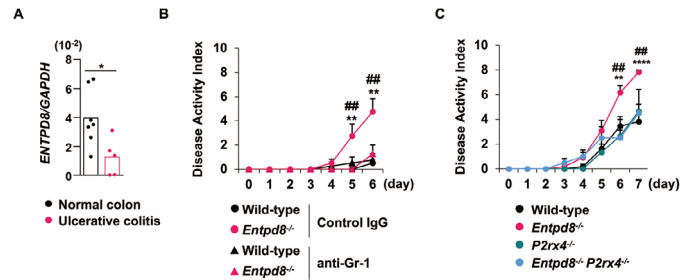


図1 E-NTPD8による好中球依存的大腸炎の抑制 (A) ヒト大腸上皮細胞における *ENTPD8* mRNA の発現。(B and C) デキストラン硫酸塩の重症度。大腸炎活動性指数 (disease activity index score) : 下痢重症度スコア (0-4) と血便重症度スコア (0-4) の合計。

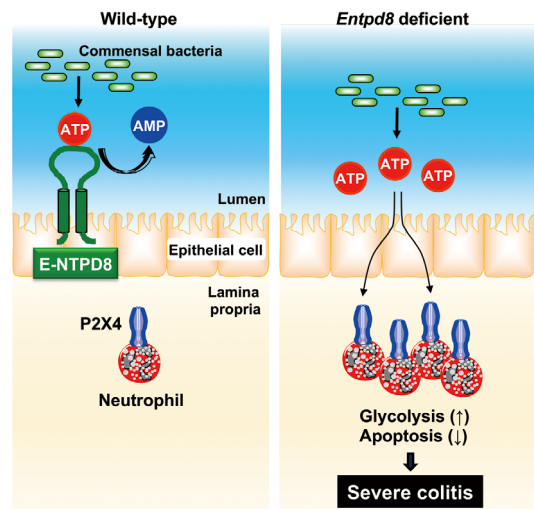


図2 腸管恒常性維持における E-NTPD8 による細胞外 ATP 分解の役割 膜型 ATP 分解酵素 E-NTPD8 は、腸内細菌が分泌した ATP を分解し、P2X4 受容体を介した好中球の解糖系促進とそれに伴う寿命延伸を抑制する。このメカニズムは、上皮バリアの異常が起こった際、好中球の増加を原因とする大腸炎の重症化を防ぐために必須である。

特許

論文 Tani, Haruka; Kayama, Hisako; Takeda, Kiyoshi et al. The ATP-hydrolyzing ectoenzyme E-NTPD8 attenuates colitis through modulation of P2X4 receptor-dependent metabolism in myeloid cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2021, 118(39): e2100594118 doi: 10.1073/pnas.2100594118

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

キーワード 潰瘍性大腸炎、腸内細菌叢、代謝産物、上皮細胞、免疫細胞