

# 消化管再生医療を念頭に置いた、消化管粘膜増殖因子Regの機能に関する研究

## Functional analysis of gastrointestinal mucosal growth factor Reg

### グループ紹介

研究代表者：門脇泰憲(医学部・助教)

研究指導者：木下芳一(医学部・教授)

Leader : Yasunori Kadowaki (Faculty of Medicine・Assistant Professor)

Study leader : Yoshikazu Kinoshita (Faculty of Medicine・Professor)

### 概要

当講座は、消化管（食道、胃や腸）の疾患の内科的診療を専門としており、これに役立てる目的で、分子生物学的研究もいくつか行っています。これらのうち、私たちのグループでは、Regというタンパク質が、胃や腸の粘膜を構成する細胞のうち特に主要な細胞群の増殖、分化を司り、その結果、胎児期において胃や腸が正しく発生するのに重要な役割を果たす事を示してきました。この研究は、将来発展すると思われる消化管再生医療の大きな礎の一つとなると考えています。

Reg is a growth factor originally identified in Tohoku university. We have demonstrated that it plays a central role in the generation and regeneration of the gastric and small intestinal mucosal architecture. In the future, this work will serve as a base for the gastrointestinal tissue engineering.

### 特色研究成果今後の展望

Regタンパク質は東北大学のグループにより1988年に発見されました。当講座の木下教授らは、本学赴任前に在籍していた神戸大学時代に、胃潰瘍後に胃粘膜が再生する際にこのRegが重要な役割を果たす事を示し、本学赴任後にさらにこれを発展させました。つまり、Regは、潰瘍部位から、胃粘膜を構成する細胞群のおおもととなる幹細胞へ、再生の命令を伝える中心的物質であるということが示されました(図1)。

次に、この成果に立脚し、私たちのグループは、木下教授の指導のもと、Regを作る遺伝子(reg遺伝子)の改変マウスを用いて、このRegの粘膜再生作用を生体内で詳細に検討することを目標としました。

まずRegを体内で大量に産生するregトランスジェニックマウスを作製したところ、胃粘膜細胞の強い増殖が見られました(図2)。さらに、増殖した細胞の種類を調べると、胃粘膜の深い部分に存在する胃酸、消化酵素をそれぞれ分泌する壁細胞、主細胞のみが増殖していることが分かりました。今までに、胃粘膜の浅い部分にある粘液細胞を増やす物質はいくつか発見されてきましたが、壁細胞、主細胞を増殖させる活性を示したのはRegが初めてであり、胃粘膜の発生や再生において他にない重要な役割を担うと考えられました。

一方、これとは逆にRegを全く産生できないregノックアウトマウスを、東北大学と共同で作製、解析したところ、小腸に異常が現れ、Regが小腸粘膜においても機能している事が分かりました。ノックアウトマウスでは、小腸の幹細胞の増殖が弱くなっており、小腸粘膜の基本構造である絨毛構造に乱れを生じていました。発生途中の胎児期のマウスを解析すると、この異常はちょうど絨毛構造が出来始める胎生15日前後より発現し始める事が分かり(図3)、Regは小腸絨毛の発生、再生にも重要であることが示されました。

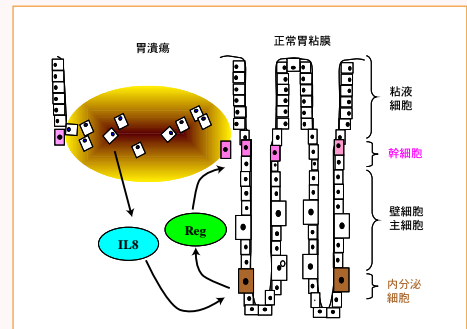


図1

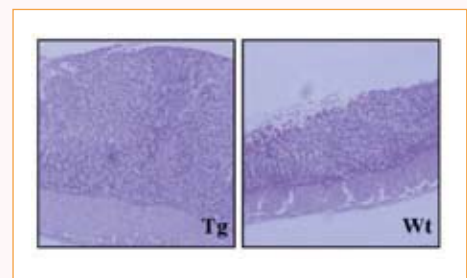


図2 oncogene2004;23:p3572より改変  
左：Regトランスジェニックマウスの胃粘膜  
右：正常マウスの胃粘膜

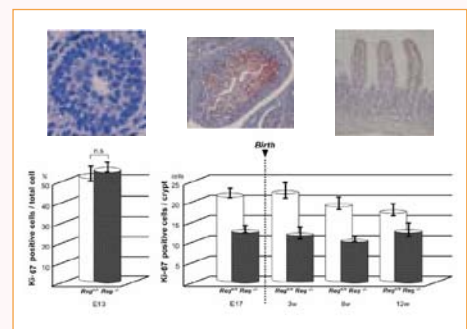


図3 oncogene2007;26:p349より改変  
Regノックアウトマウス■と  
正常マウス□の小腸幹細胞の増殖率