

潰瘍性大腸炎の発症・重症化のメカニズムを解明

—OTUD3 は腸内細菌が誘導する炎症応答を制御する—

【研究成果のポイント】

- ◆ 脱ユビキチン化酵素^{※1} OTUD3 が腸内細菌叢の乱れによる潰瘍性大腸炎(UC)^{※2}の発症や悪化を防ぐために必須の分子であることを発見
- ◆ 世界的に患者数が増加している UC について、発症や重症化の詳細なメカニズムは解明されていないが、今回、特定の遺伝子変異と腸内環境の異常が線維芽細胞^{※3}を介して結びつくことで UC の発症や重症化の原因となることが明らかに
- ◆ 遺伝子変異情報を基にした UC の個別治療法の開発に期待

❖ 概要

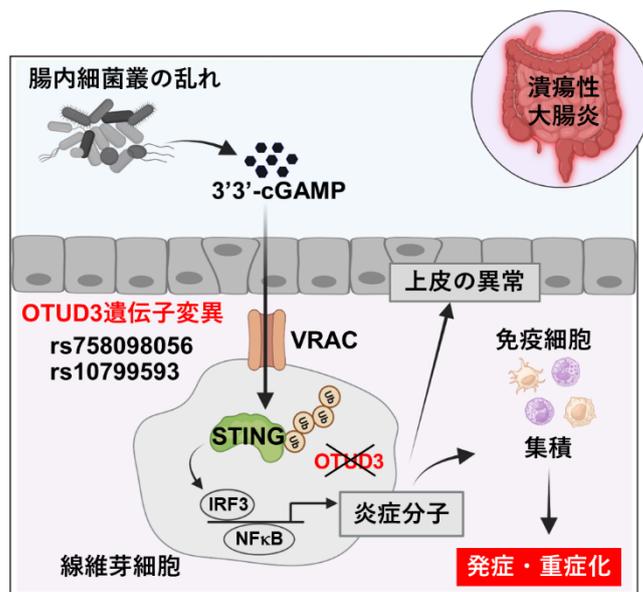
大阪大学 高等共創研究院の香山尚子准教授(免疫学フロンティア研究センター兼任)、大学院医学系研究科の竹田潔教授(免疫学フロンティア研究センター兼任)らのグループは、脱ユビキチン化酵素 OTUD3 が腸内細菌叢の乱れによる UC の発症や悪化を防ぐために必須の分子であることを明らかにしました。

UC は指定難病のひとつであり、世界的に患者数が増加していますが、発症や重症化にかかわる詳細なメカニズムは完全に解明されていません。その中でも OTUD3 遺伝子変異と UC リスクの関係が報告されていましたが、どのように発症/重症化に寄与するかは不明でした。

今回、研究グループが UC 患者さんの腸から採取した細胞を用いて解析を行ったところ、OTUD3 タンパク質が線維芽細胞に発現する分子であること、OTUD3 遺伝子に、UC リスクとなる一塩基多型(SNP)^{※4}をもつ患者さんの線維芽細胞では OTUD3 のタンパク質発現量が低下していることがわかりました。また、線維芽細胞に発現する OTUD3 は、腸内細菌が分泌する分子 3' 3' -cGAMP^{※5}が誘導する STING^{※6}炎症シグナルを抑制することを見いだしました。さらに、Otud3 遺伝子に UC リスク SNP をもつマウスに、3' 3' -cGAMP

産生細菌が多く含まれる UC 患者さんの腸内細菌叢を移植すると UC に似た症状を引き起こすことを明らかにしました。以上のことから、OTUD3 遺伝子に変異をもつ UC 患者さんでは、腸内細菌が分泌する 3' 3' -cGAMP に対する過剰な炎症応答が疾患の発症や重症化につながっていることが明らかになりました(図)。本研究の成果より、3' 3' -cGAMP を産生する腸内細菌や STING シグナルが潰瘍性大腸炎の治療規標的となる可能性が期待されます。

本研究成果は、米科学誌「Science Immunology」に 7 月 19 日(土)午前 3 時(日本時間)に公開されました。



【香山尚子准教授のコメント】

今回の研究では、「*OTUD3* 遺伝子変異」と「腸内細菌叢の乱れ」がかかわる UC の発症/重症化メカニズムを解明することができました。本研究の成果が UC の診断法や治療法の開発につながることを願っております。全ての共同研究者と検体を提供いただいた患者様に深く御礼申し上げます。

❖ 研究の背景

潰瘍性大腸炎は指定難病のひとつであり、世界的に患者数が増加しています。これまでの解析から「遺伝子の変異」「腸内微生物叢の変化」「免疫応答の異常」が病態にかかわっているとされていますが、発症や重症化にかかわる詳細なメカニズムについては完全には解明されていません。*OTUD3* 遺伝子には潰瘍性大腸炎リスク SNP が存在することが報告されていましたが、なぜ *OTUD3* 遺伝子に変異があると潰瘍性大腸炎の発症/重症化リスクが高くなるのか、そのメカニズムは不明です。

❖ 研究の内容

研究グループは、マウスとヒト正常大腸組織から採取した細胞を用いて *OTUD3* タンパク質の発現を調べたところ、免疫細胞や上皮細胞に *OTUD3* は発現しておらず線維芽細胞に強く発現することが明らかになりました。

次に、線維芽細胞でのみ *Otud3* 遺伝子がないマウスを作成し、潰瘍性大腸炎に似た腸炎を発症させるためにデキストラン硫酸塩(DSS)を経口投与したところ、大腸炎が重症化することがわかりました。また、*Otud3* 遺伝子がない大腸線維芽細胞では、腸内細菌が産生する分子 3' 3' -cGAMP による STING シグナルの活性化が亢進することを見いだしました。

そこで、*Otud3* 遺伝子と *Sting* 遺伝子の両方をもたないマウスを作成し、DSS を経口投与したところ、大腸炎の重症化は起こりませんでした。さらに、*Otud3* 遺伝子に潰瘍性大腸炎の発症リスク SNP (rs758098056)をもつマウス(*Otud3* R89Q マウス)を作成し、DSS を経口投与したところ大腸炎が重症化しました。しかし、3' 3' -cGAMP を細胞内に取り込むための輸送体 VRAC に対する阻害剤を *Otud3* R89Q マウスに投与すると大腸炎は重症化しませんでした。

OTUD3 遺伝子に SNP(rs10799593)をもつヒト大腸線維芽細胞では、*OTUD3* タンパク質の発現が低下していること、3' 3' -cGAMP による STING シグナル活性化が亢進することがわかりました。

腸内細菌叢解析の結果、健常者に比べ潰瘍性大腸炎の患者さんでは、3' 3' -cGAMP を産生する腸内細菌が増加していること、それに伴い、腸内の 3' 3' -cGAMP 濃度が上昇していることが明らかになりました。

Otud3 R89Q マウスと野生型マウスに健常者の腸内細菌叢もしくは潰瘍性大腸炎患の細菌叢(3' 3' -cGAMP 産生細菌を多く含む細菌叢)を移植しました。その結果、潰瘍性大腸炎型腸内細菌叢をもつ *Otud3* R89Q マウスにのみ潰瘍性大腸炎様の症状があらわれました。しかし、*Sting* 遺伝子を欠損させた *Otud3* R89Q マウスに潰瘍性大腸炎型腸内細菌叢を移植しても症状はあらわれませんでした。

以上のことから、*OTUD3* 遺伝子に変異をもつ潰瘍性大腸炎患者さんでは、腸内細菌の乱れにより 3' 3' -cGAMP が増加すると線維芽細胞において STING 炎症シグナルが亢進し疾患の発症や重症化の原因となることが明らかになりました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響

本研究では、特定の遺伝子変異(OTUD3 遺伝子の変異)と腸内環境の異常(腸内細菌叢の乱れによる 3' 3' -cGAMP の増加)が線維芽細胞を介して結びつくことで潰瘍性大腸炎の発症や重症化の原因となることを明らかにしました。本研究で得られた知見から、3' 3' -cGAMP 産生細菌、cGAMP 輸送体 VRAC、STING シグナル経路を標的とした潰瘍性大腸炎の個別化療法の開発が期待されます。

❖ 特記事項

掲載紙: Science Immunology 2025 年 7 月 19 日(土)午前 3 時(日本時間)解禁

タイトル

OTUD3 prevents ulcerative colitis by inhibiting microbiota-mediated STING activation

著者名

Bo Li^{1,2#}, Taiki Sakaguchi^{1#}, Haruka Tani^{1,3#}, Takayoshi Ito¹, Mari Murakami^{1,3}, Ryu Okumura^{1,3,4}, Masao Kobayashi¹, Daisuke Okuzaki^{3,4,5,6}, Daisuke Motooka^{3,4,5,7}, Hiroki Ikeuchi⁸, Takayuki Ogino⁹, Tsunekazu Mizushima^{9,10}, Seiichi Hirota¹¹, Yuriko Otake-Kasamoto¹², Toshihiro Kishikawa^{13,14}, Shota Nakamura^{3,4,5,7}, Kouji Kobiyama¹⁵, Ken J Ishii^{3,15}, Takao Hashiguchi¹⁶, Taro Kawai¹⁷, Etsushi Kuroda¹⁸, Shinichiro Shinzaki^{12,19}, Wataru Ise^{3,6}, Tomohiro Kurosaki³, Akira Kikuchi⁶, Yoshihiko Tomofuji^{13,20,21,22,23,24}, Yukinori Okada^{3,5,13,20,21,25}, Kiyoshi Takeda^{1,3,4,6*}, and Hisako Kayama^{1,3,26*} #)同等貢献
*)責任著者

所属

¹Laboratory of Immune Regulation, Department of Microbiology and Immunology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

²Department of Gastroenterology, Endoscopy Center, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai, 200136, China

³WPI Immunology Frontier Research Center, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

⁴Integrated Frontier Research for Medical Science Division, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives, The University of Osaka, Suita 565-0871, Japan.

⁵Genome Information Research Center, Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

⁶Center for Infectious Disease Education and Research, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

⁷Department of Infection Metagenomics, Research Institute for Microbial Diseases, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

⁸Department of Gastroenterological Surgery, Division of Inflammatory Bowel Disease Surgery, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan.

- ⁹Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medicine, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
- ¹⁰Department of Gastroenterological Surgery, Osaka Police Hospital, Osaka, Osaka 543-0035, Japan.
- ¹¹Department of Surgical Pathology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan.
- ¹²Department of Gastroenterology and Hepatology, Graduate School of Medicine, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
- ¹³Department of Statistical Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan.
- ¹⁴Department of Head and Neck Surgery, Aichi Cancer Center Hospital, Nagoya, Aichi 464-8681, Japan
- ¹⁵Division of Vaccine Science, Department of Microbiology and Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo (IMSUT), Tokyo 108-8639, Japan.
- ¹⁶Institute for Life and Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto, Kyoto 606-8507, Japan
- ¹⁷Laboratory of Molecular Immunobiology, Division of Biological Science, Graduate School of Science and Technology, Nara Institute of Science and Technology (NAIST), Ikoma, Nara 630-0192, Japan.
- ¹⁸Department of Immunology, School of Medicine, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan.
- ¹⁹Department of Gastroenterology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan.
- ²⁰Department of Genome Informatics, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan.
- ²¹Laboratory for Systems Genetics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Kanagawa 230-0045, Japan.
- ²²Center for Data Sciences, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, 02115, USA
- ²³Divisions of Genetics and Rheumatology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, 02115, USA
- ²⁴Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, 02142, USA
- ²⁵Premium Research Institute for Human Metaverse Medicine (WPI-PRIME), The University of Osaka, Suita 565-0871, Japan
- ²⁶Institute for Advanced Co-Creation Studies, The University of Osaka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

DOI: 10.1126/sciimmunol.adm6843

本研究は、日本学術振興会(JSPS)、科学技術振興機構(JST)、木下記念事業団、大阪大学女性研究者支援事業、日本医療研究開発機構新最先端研究開発 支援事業 CREST「腸内微生物叢の宿主共生と宿主相互作用機構の解明」、日本医療研究開発機構革最先端研究開発 支援事業 PRIME「間葉系ストローマ細胞と免疫細胞の相互作用による腸管恒常性維持機構に関する研究開発」より支援を受けて実施されました。

❖ 用語の説明

※1 脱ユビキチン化酵素

たんぱく質に結合したユビキチを取り除く働きを持つ酵素である。76個のアミノ酸からなるユビキチンは標的タンパク質に結合する(タンパク質をユビキチンする)ことで、プロテオソームによる選択的分解やシグナル伝達など様々な生命活動の制御にかかわっている。

※2 潰瘍性大腸炎(UC)

厚生労働省により難病に指定されている疾患。大腸に炎症と潰瘍が生じる疾患であり発症原因は解明されていない。上皮バリアの異常や腸内細菌に対する免疫応答が制御できないことが病態に関与すると考えられている。

※3 線維芽細胞

体の中のさまざまな組織に存在する非血球系の細胞で PDGFR α や Podoplanin といった分子を発現している。正常な組織形態の維持や傷ついた組織の修復をする細胞。潰瘍性大腸炎患者さんの大腸線維芽細胞では炎症関連分子の発現が高くなっていることが報告されている。

※4 一塩基多型 (SNP)

Single Nucleotide Polymorphism、ゲノム DNA の塩基配列の特定位置において一つの塩基が別の塩基に置き換わる遺伝的変異。病気のかかりやすさや薬の効きやすさといった個人差を生む主要な原因の一つである。

※5 3' 3' -cGAMP

ウイルスが感染した細菌において cGAS により産生されるセカンドメッセンジャー環状核酸。宿主細胞に取り込まれると STING を活性化して I 型 IFN (IFN- α や IFN- β) の発現を誘導する。

※6 STING

細胞内核酸センサーの 1 つ。細菌が産生する 3' 3' -cGAMP や宿主細胞が産生する 2' 3' -cGAMP を認識し活性化すると、リン酸化酵素 TBK1 による転写因子 IRF3 のリン酸化を介して I 型 IFN の発現を惹起することで細菌やウイルスに対する炎症応答を促進する。