

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：72801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07117

研究課題名(和文) PTK6ファミリーキナーゼの生理学的意義の解明と病態解析への応用

研究課題名(英文) Elucidation of the physiological significance of PTK6 family kinases and their application to pathological analysis

研究代表者

菊地 逸平 (Kikuchi, Ippei)

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・研究員

研究者番号：80772376

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3つのPTK6ファミリーキナーゼ(PFK)を同時に欠損させたPFK三重欠損マウスをCRISPR/Casゲノム編集法により作製した。その結果、PFK三重欠損マウスは小腸の最末端部である回腸において腸上皮恒常性の異常を示した。また、このマウスの回腸では粘膜免疫応答と腸内細菌叢の異常が認められた。さらに系統的解析の結果、PFKと消化管の共進化を介して、高等脊椎動物における栄養吸収や粘膜免疫にきわめて重要な役割を担う回腸機能の頑健性(robustness)が獲得された可能性が本研究によって明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで生理的機能が全く不明であったPTK6ファミリーキナーゼの生体内機能と病態との関連を調べた。その結果、PTK6ファミリーキナーゼは小腸の末端部位である回腸における組織恒常性や粘膜免疫の調節に必須の役割を担うことを明らかにした。本研究の成果は、回腸が好発部位である炎症性腸疾患「クローン病」や自己免疫疾患などの疾患に対する新たな治療法開発に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we generated PFK triple-knockout mice by simultaneously disrupting three PTK6 family kinases (PFKs) using genome editing. As a result, the PFK triple-knockout mice exhibited abnormalities in intestinal epithelial homeostasis in the ileum, the terminal part of the small intestine. Additionally, these mice showed activation of mucosal immune responses and dysbiosis of the gut microbiota in the ileum. Furthermore, phylogenetic analysis revealed that PFKs and the gastrointestinal tract may have co-evolved, suggesting that the robustness of ileal functions, which are crucial for nutrient absorption and mucosal immunity in higher vertebrates, was acquired through this co-evolution.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：チロシンキナーゼ がん 粘膜免疫 ゲノム編集 回腸



## 2) 組織学的解析

マウス腸管の HE 染色ならびに各種細胞マーカーを用いた免疫組織染色を行い、腸管上皮の組織恒常性維持に PFK が果たす役割を調べた。

## 3) 放射線誘導性腸障害モデル実験

マウスに放射線を照射し、腸上皮組織の再生 (regeneration) を評価した。

## 4) 遺伝子発現解析

マウス腸管組織における遺伝子発現を RNA-seq により網羅的解析を行った。

## 5) 系統学的解析

生物の系統進化におけるチロシキナーゼ遺伝子と消化管構造・機能の連関解析を行った。

## 4. 研究成果

3つの PFK (Ptk6, Srms, Frk) を同時に欠損させた PFK 三重欠損マウス作製して解析を行った。その結果、PFK 三重欠損マウスは小腸の最末端部である回腸において幹細胞集団の減少や放射線照射からの回復不全に特徴づけられる腸上皮恒常性の異常を示した (図 2)。

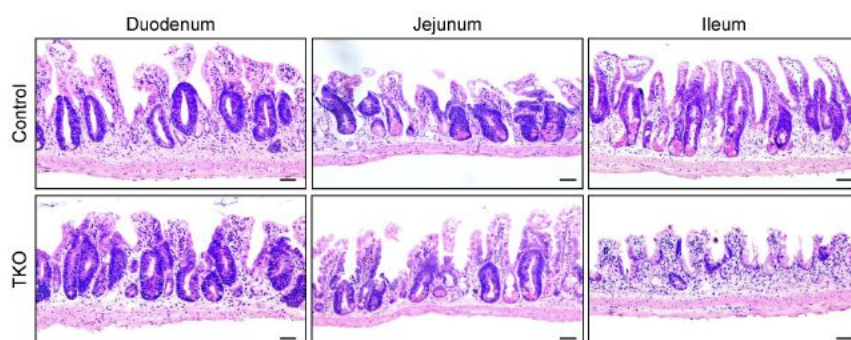


図 2 . 放射線誘導性腸障害実験。PFK 三重欠損マウス (TKO) では回腸 (Ileum) において組織再生が顕著に阻害されている。

次に、RNA-seq 解析ならびにメタゲノム解析の結果、このマウスの回腸では IL-22/STAT3 シグナルによる粘膜免疫応答の活性化と腸内細菌叢の異常が認められた (図 3)。

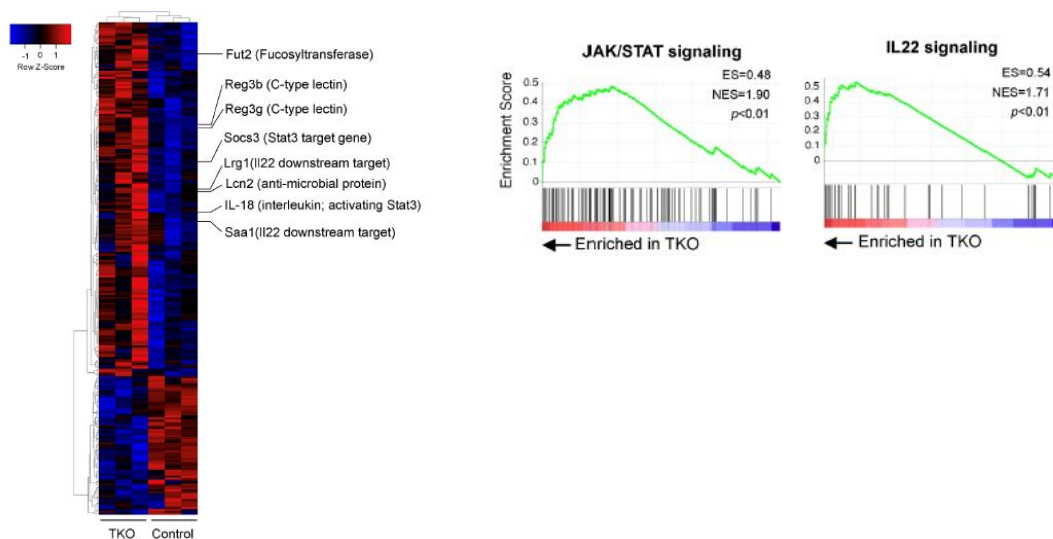


図 3 . PFK 回腸の RNA-seq 解析。粘膜免疫関連遺伝子や IL-22/JAK/STAT 経路の異常な活性化が観察された。

さらに、系統学的解析の結果、初期の脊椎動物の進化の過程において共通祖先遺伝子から PFK が分化した直後のタイミングで消化管に回腸と粘膜免疫システムが出現していることがわかった (図4)。このことから、遺伝子(=PFK)と器官(=回腸)の共進化を介して、高等脊椎動物における栄養吸収や粘膜免疫にきわめて重要な役割を担う回腸機能の頑健性(robustness)が獲得された可能性が本研究によって明らかとなった。以上の本研究の研究成果をまとめた論文発表 (Kikuchi et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2023)を行った。

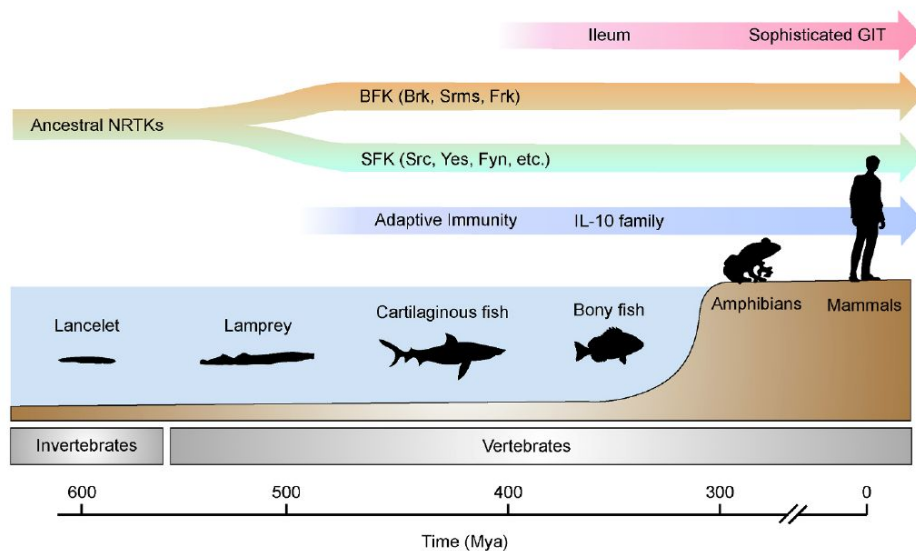


図4 . 系統学的解析。脊椎動物の進化における PFK、回腸、粘膜免疫システムの共進化が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kikuchi Ippei, Iwashita Yusuke, Takahashi-Kanemitsu Atsushi, Koebis Michinori, Aiba Atsu, Hatakeyama Masanori	4. 巻 676
2. 論文標題 Coevolution of the ileum with Brk/Ptk6 family kinases confers robustness to ileal homeostasis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 190 ~ 197
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2023.07.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Ippei Kikuchi, Masanori Hatakeyama
2. 発表標題 Ptk6 family kinases play a specific role in the maintenance of ileal mucosal homeostasis in the alimentary tract
3. 学会等名 12th AACR-JCA Joint Conference（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究所ホームページ <a href="https://www.bikaken.or.jp/">https://www.bikaken.or.jp/</a>
---

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------