



2024 年 8 月 5 日

報道関係者各位

慶應義塾大学
福島大学
静岡県立大学
理化学研究所

腸上皮バリアの破綻と IgA 腎症との関連を新規マウスモデルで実証 ー腸内細菌の制御が IgA 腎症の治療法として期待ー

慶應義塾大学大学院薬学研究科の木梨 祐輔（後期博士課程 3 年）、同大薬学部の木村 俊介准教授、長谷 耕二教授を中心とする研究グループは、慶應義塾大学医学部、福島大学、静岡県立大学、理化学研究所と共同で、腸上皮バリアの破綻が IgA 腎症^{*1} 発症の原因となることをマウスモデルにより初めて実証しました。この研究は、指定難病である IgA 腎症の原因を解明する重要な一歩となります。

腸管のバリア機能は、粘液や抗菌ペプチドの産生、IgA 抗体の分泌などによって維持されています。このバリアが弱まると、腸内の物質が体内に入り込む「リーキーガット（腸漏れ）」と呼ばれる状態になります。リーキーガットは腸管外のさまざまな病気と関連していると考えられてきましたが、その因果関係は明確ではありませんでした。

今回の研究では、タンパク質の選別輸送を担う AP-1B 複合体^{*2} を腸上皮細胞で欠損させたマウスがリーキーガットの特徴を示すことを見出しました。また、このマウスでは血中における IgA が顕著に増加しており、さらには IgA 腎症の特徴である IgA の腎糸球体への沈着や糖鎖修飾に異常をきたした IgA を含む免疫複合体が認められました。また、このマウスでは、腸上皮バリアの破綻により腸内細菌叢の異常（ディスバイオーシス）が起きており、抗生物質によって IgA の産生の低下や糖鎖修飾が改善され、腎糸球体の IgA 沈着を抑制できることもわかりました。

本研究はリーキーガットが IgA 腎症の原因となることを初めて実験的に証明しました。さらに、腸内細菌の制御が IgA 腎症の治療に有効である可能性も示しています。今後の研究の発展により、IgA 腎症のメカニズム解明や新しい治療法の確立が期待されます。本研究成果は 2024 年 7 月 25 日に国際学術誌『eBioMedicine』に掲載されました。

1. 本研究のポイント

- ・ **腸管バリア機能の維持における AP-1B の重要性**：AP-1B によるタンパク質の選別輸送が腸上皮バリア機能の維持に重要であることが明らかになりました。
- ・ **リーキーガットと IgA 腎症の関係**：腸上皮バリア機能の低下によるリーキーガットが IgA 腎症を引き起こすことを新たなマウスモデルで実証しました。
- ・ **治療戦略へとつながる可能性**：抗生物質によって IgA の沈着を抑制できたことから、腸内細菌の制御が IgA 腎症の治療に有効である可能性が示されました。

2. 研究の背景

消化吸収を行う腸管には食事により摂取された食物抗原や病原体などが存在し、これらの異物が体内へ侵入するのを防ぐシステムが必要となります。腸管腔内面を覆う上皮細胞は互いに強固に接着す

ることにより物理的な障壁となるとともに、粘液や抗菌ペプチドの産生、IgA 抗体の分泌など化学的、生物学的な防御システムを構築しています。この腸上皮バリア機能の低下によって、管腔内の異物が血中へと移行し、我々の身体に様々な影響を及ぼすと考えられています。このような状態はリーキーガット（腸漏れ）と呼ばれています。リーキーガットは自己免疫疾患やアレルギー疾患、肥満などの疾患と関連している可能性が指摘されていますが、実際にリーキーガットがこれらの疾患の発症原因であるか否かは明らかになっていませんでした。

IgA 腎症は慢性糸球体腎炎の 1 つで、血液中の老廃物や塩分のろ過装置である糸球体に炎症が生じ、機能が低下する疾患です。病気が進行した場合は透析や腎移植が必要となることがあります。糸球体への IgA 抗体の沈着が炎症の原因ですが、なぜ IgA が沈着するかは不明でした。さらに、IgA 腎症はリーキーガットとの関連が示唆されながら、因果関係が明らかになっていなかった疾患の 1 つです。

AP-1B は上皮細胞内のタンパク質輸送に関与する分子として発見されました。我々の研究グループはこれまでに、AP-1B が腸上皮細胞において、免疫応答に重要な生理活性タンパク質（サイトカイン）受容体の輸送、細胞増殖の制御に寄与することを明らかにしてきました。

3. 研究の内容・成果

本研究では、薬剤処理により腸上皮細胞から AP-1B を欠損させたマウスを作製し、AP-1B 欠損が腸上皮バリア機能にどのような影響を与えるかを詳細に解析しました。腸上皮バリアの評価に用いられるデキストランは、腸管バリア機能が正常な場合は腸管透過性が低く、経口摂取してもほとんど血中に移行しません。しかし、AP-1B 欠損は血中デキストラン濃度を顕著に増加させました（図 1）。また、AP-1B 欠損マウスの腸管では抗菌ペプチド産生量の低下、管腔内 IgA 濃度の低下が認められました。これらの結果から、腸上皮細胞における AP-1B 欠損は腸上皮バリア機能を低下させ、リーキーガットと似た症状を招くことが明らかになりました。

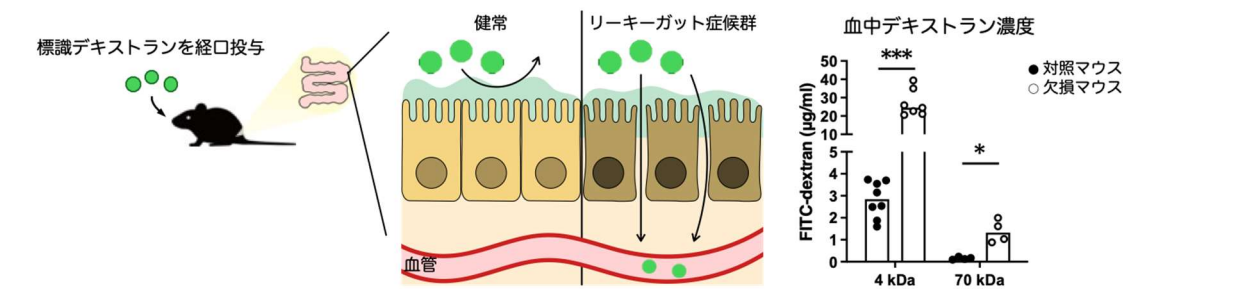


図1 AP-1B欠損マウスは腸管透過性の亢進をきたす

標識したデキストランを経口投与してから45分後に採血し、血中に移行したデキストラン濃度を測定することで腸管バリアの状態を評価した。対照マウスと比較して、AP-1B欠損マウスの血中デキストラン濃度は分子サイズに関わらず高値を示した。

続いて、なぜ AP-1B 欠損によって腸上皮バリア機能の低下が引き起こされるかを明らかにすべく解析を進めました。その結果、AP-1B 欠損マウスでは、抗菌ペプチドの産生を制御するサイトカインであるインターロイキン-22 (IL-22) シグナルの低下、管腔内への IgA 分泌を担う多量体免疫グロブリン受容体 (pIgR) の発現を誘導する IL-17 シグナルの低下が認められました。さらには、pIgR タンパク質自体が腸上皮細胞内において凝集する様子が観察されました。したがって、AP-1B はこれらのサイトカインシグナルの伝達に必要な受容体および pIgR の細胞内輸送を制御しており、腸上皮バリア機能の維持に重要な因子であることが示唆されました。

AP-1B 欠損マウスでは、腸管腔における IgA は減少傾向である一方で、血中においては顕著に増加していました（図 2A）。ここから、IgA が腸管から血流を経て腸管外に影響を及ぼすのではないかと想定されました。そして、全身組織の解析を進めたところ、腎臓の糸球体に IgA が沈着していることを見出しました（図 2B）。糸球体には IgA とともに IgG と補体因子 C3 も検出されました。これは IgA がただ沈着しているのではなく、免疫複合体を形成していることを示しています。さらには、AP-1B 欠損マウスの血中 IgA では、IgA の正常な立体構造形成に必要なガラクトース修飾の減少が認められ、これにより免疫複合体の形成が引き起こされたと考えられました（図 2C）。これらの異常は IgA 腎症で認められる特徴に類似しています。一方で、尿中タンパク質などは検出されないことから、IgA 腎

症としての症状は軽く、発症前か初期の段階であると推察されました。

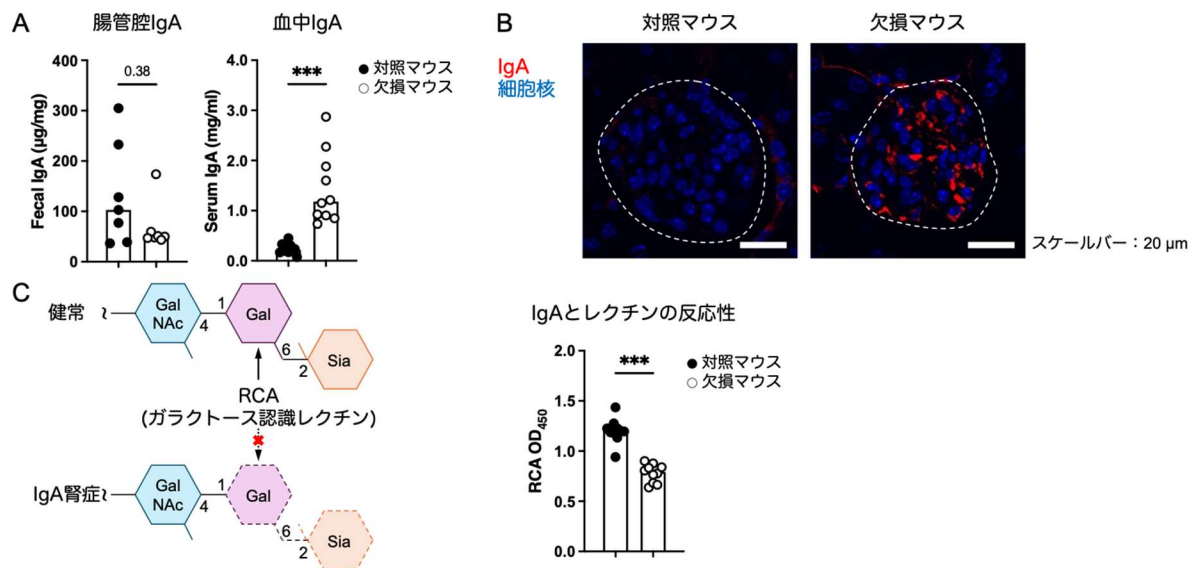


図2 AP-1B欠損マウスはIgA腎症に類似した病態を形成する

(A)AP-1B欠損マウスの腸管腔においてはIgAが減少傾向である一方で、血中においては顕著に増加した。

(B)AP-1B欠損マウスの腎臓、特に糸球体（点線内で示す領域）にIgAが沈着する様子が観察された。

(C)血中のIgAとガラクトースを認識するレクチン（RCA）とを反応させたのち、結合したレクチンを測定した結果、AP-1B欠損マウス由来のIgAはレクチンとの反応性が減少した。

最後に、ガラクトース欠損IgAの産生源や原因の解明を目指しました。まず、腸管に存在する抗体産生細胞を分取し、ガラクトース転移酵素ファミリー遺伝子の発現量を測定したところ、AP-1B欠損マウスでは複数のガラクトース修飾酵素の遺伝子発現が低下していました。また、AP-1B欠損マウスの腸管組織を培養後、上清中のIgAを回収して、健康マウスの静脈内に投与する実験を行いました。その結果、AP-1B欠損マウスの腸管由来IgAの投与によって、腎糸球体へのIgA沈着が確認されました（図3A）。これらの結果は、腎糸球体のIgA沈着の原因が腸管にある可能性を示しています。

さらに、AP-1B欠損マウスでは腸上皮バリア機能の低下による腸内細菌叢の構成異常（ディスバイオーシス）が認められました。リーキーガットでは腸内細菌の菌体成分や代謝物が体内へ移行し、腸管免疫系を活性化させると考えられています。そこで、抗生物質の投与により腸内細菌を除去すると、IgAのガラクトース修飾が改善し、腎糸球体へのIgA沈着も抑制することが明らかになりました（図

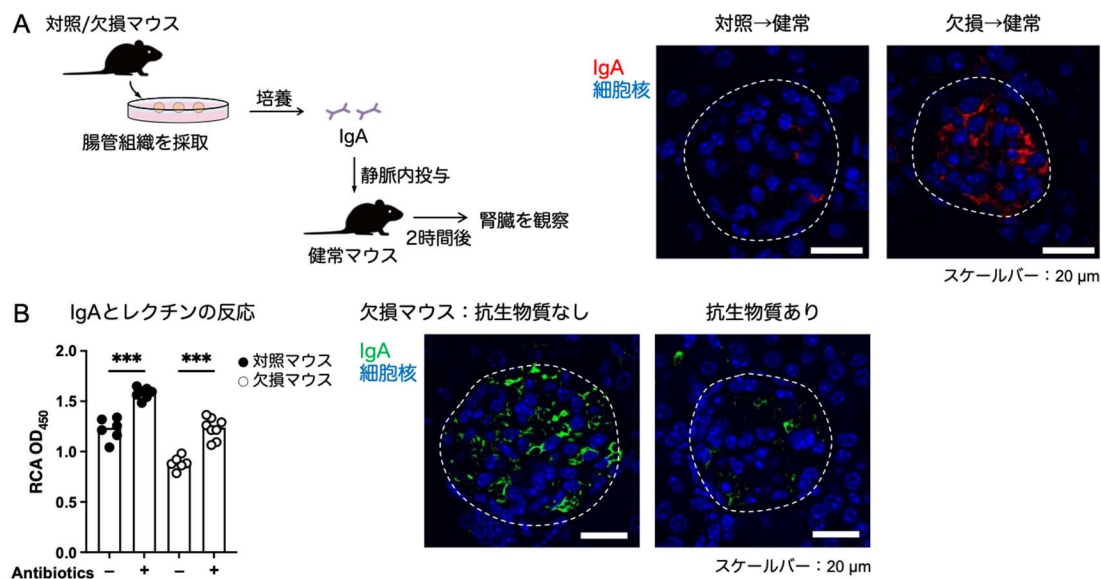


図3 ガラクトース欠損IgAは腸管に由来し、その産生には腸内細菌が関与する

(A)対照およびAP-1B欠損マウスの腸管を培養することで腸管で産生されるIgAを得たのち、健康マウスの静脈内に投与し腎臓を観察した。その結果、AP-1B欠損マウス由来のIgAを投与した健康マウスにおいて、腎糸球体へのIgA沈着を引き起こした。

(B)抗生物質の投与により、AP-1B欠損マウスの血中IgAはレクチンとの反応性が対照マウスと同程度まで改善され、腎糸球体へのIgA沈着も抑制されました。

3B)。

本研究はリーキーガットが IgA 腎症の発症原因となりうることをモデル動物により証明しました。今後、研究のさらなる発展により、IgA 腎症の発症機序の全容解明に、また腸管をターゲットにした IgA 腎症の治療法の開発に貢献できると考えられます。

【論文情報】

タイトル Intestinal epithelium dysfunctions cause IgA deposition in the kidney glomeruli of intestine-specific *Aplm2*-deficient mice
著者名 Yusuke Kinashi, Keisuke Tanaka, Shunsuke Kimura†, Masato Hirota, Seiga Komiyama, Tomoko Shindo, Akinori Hashiguchi, Daisuke Takahashi, Shinsuke Shibata, Shin-Ichiro Karaki, Hiroshi Ohno, Koji Hase† (†責任著者)
掲載誌 EBioMedicine
DOI 10.1016/j.ebiom.2024.105256

【用語説明】

- *1 IgA 腎症 腎臓の糸球体に抗体（免疫グロブリン）の 1 つである IgA が沈着することで引き起こされ、徐々に腎機能が低下し、最終的には腎不全に陥る可能性が高い難治性の疾患です。詳しい原因は明らかになっていませんが、腎糸球体への沈着は IgA の糖鎖修飾異常が関与すると考えられています。
- *2 AP-1B 複合体 adaptor protein-1B の略で、4 つのサブユニットから構成される複合体タンパク質です。腸管をはじめとする上皮細胞だけに存在し、細胞内で特定のタンパク質を認識し、上皮細胞の体内側である側基底膜へと輸送する働きを担っています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただきます。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 准教授 木村 俊介（きむら しゅんすけ）
TEL: 03-5400-2671
E-mail: kimura-sn@keio.jp
<https://www.keiophadbc.com/>

慶應義塾大学薬学部 生化学講座 教授・福島大学 食農学類附属発酵醸造研究所 特任教授
長谷 耕二（はせ こうじ）
TEL: 03-5400-2654 FAX: 03-5400-2484
E-mail: hase.a6@keio.jp
<https://www.keiophadbc.com/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾 広報室
TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640
E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp
<https://www.keio.ac.jp/>

福島大学 総務課広報係

TEL : 024-548-5190

E-mail : kouho@adb.fukushima-u.ac.jp

静岡県立大学

TEL : 054-264-5130

E-mail : koho@u-shizuoka-ken.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 050-3495-0247

E-mail : ex-press@ml.riken.jp