

【目的】腸管上皮組織は腸管管腔内の物質、とくに腸内細菌由来の免疫を活性化しうる物質の体腔内への漏出を防ぐ物理的バリアとして重要である。このバリア機能は加齢と共に低下し、全身性の炎症の原因となり、生活習慣病等の病態悪化をおこすため、バリア破綻の分子機構解明が重要である。しかし、加齢依存的な現象は個体差や環境要因との相互作用がおおきいことから解析が難しく、その分子機構は多くが不明である。本研究は加齢に伴う腸管機能低下の分子機構を、特に老化初期に着目して解析した。

【方法】本研究はショウジョウバエ成虫腸管をモデルとして用い、筆者らがこれまでに検討してきた、老化による機能低下を模倣する遺伝学的手法を用いて、RNA-sequence 解析を行った。また、その結果を基に、組織学的な検討を行った。

【結果】RNA-sequence 解析の結果、老化初期にアクチン骨格制御に関与する遺伝子発現が上昇すること、その発現上昇は JNK 経路活性によりさらに顕著となることが明らかとなった。腸管上皮細胞の頂端側には細胞接着部位の張力を規定するアクトミオシンが機能している。上皮細胞における非筋ミオシンの局在を検討したところ、老化によりその局在が異常になること、JNK 活性化により、より若年から局在異常が生じること、ミオシンの機能低下、あるいは活性化によるアクトミオシン張力の上昇のいずれもが老化時のバリア破綻を悪化させることが明らかとなった。老化初期におけるアクチン骨格制御因子の発現上昇は、腸内細菌叢の変化以前に生じており、宿主の変化が加齢依存的な機能低下のきっかけとなっている可能性が示唆された。

老化初期の腸管上皮細胞頂端側のアクトミオシン制御異常が老化中後期のバリア破綻の発端となる

