

腸の健康を守るカギを発見！ — 細胞の防御スイッチ「RNF32」が働く仕組み —

<ポイント>

- ・研究の背景と経緯：NF- κ B^{※1} シグナル伝達は、感染防御や炎症応答などを制御する重要な経路ですが、腸上皮幹細胞^{※2}における制御メカニズムは不明でした。
- ・研究の内容と成果：腸幹細胞で特異的に発現するE3ユビキチンリガーゼ^{※3}であるRNF32^{※4}がカルシウム依存的に活性化し、I κ Bキナーゼ（IKK）複合体^{※5}を介してNF- κ Bシグナルを制御することを発見しました。RNF32の欠損は幹細胞の分化異常を引き起こし、NF- κ B活性化に必須であることを明らかにしました。
- ・今後の展開：RNF32によるNF- κ B制御機構の解明は、腸炎や大腸がんなどの新たな治療標的の発見につながる可能性があります。

<報道概要>

徳島大学大学院医歯薬学研究部歯学域口腔科学部門口腔生命科学分野、フォトニクス健康フロンティア研究院の工藤保誠教授、毛利安宏講師、猿棒元陽さん（歯学科6年生）らは、ヴェローナ大学（イタリア）のDaniele Guardavaccaro教授らのグループとの共同研究により、腸の幹細胞で特に多く作られる酵素「RNF32」が、NF- κ Bの働きを調節することを発見しました。

私たちの体は、細菌やウイルスなどの外敵から身を守るために「NF- κ Bシグナル」と呼ばれる仕組みを使って免疫反応を制御しています。今回の研究では、RNF32は、カルシウムの濃度が上がると活性化し、NF- κ Bを動かすスイッチのような役割を果たす分子群を働かせることで、細胞の反応をコントロールしていることが分かりました。RNF32が働かないと、腸上皮幹細胞が正常に分化できなくなります。この成果により、RNF32が腸の健康や炎症反応を保つための新しい分子として重要であることが明らかになりました。

本研究に関する論文は、2025（令和7）年10月29日に、Cell Pressの学術雑誌『*Molecular Cell*（モレキュラー・セル）』のオンライン版に掲載されました。

<研究の背景と経緯>

私たちの体では、様々な組織が常に新しく生まれ変わっています。中でも腸の内側を覆う「腸上皮」は、わずか4~5日で入れ替わるほど再生能力が高い組織です。腸の表面では古くなった細胞が次々と剥がれ落ちますが、腸のくぼみ（陰窩）の奥にある幹細胞が新しい細胞を生み出すことで、腸の健康とバランスが保たれています。これまでの研究で、食べ物や環境が腸上皮幹細胞の働きに影響することが分かっていますが、その仕組みの多くはまだ明らかになっていません。一方、NF- κ B という分子は、体の中で炎症反応や免疫の働きを調節するスイッチのような役割を担っています。普段は休んでいますが、細菌やウイルス、ストレスなどの刺激を受けると活性化し、多くの遺伝子を動かして細胞の防御反応を起こします。

今回の研究で私たちは、腸上皮幹細胞に特に多く存在する新しい酵素「RNF32」が、このNF- κ Bの働きを制御していることを発見しました。

<研究の内容と成果>

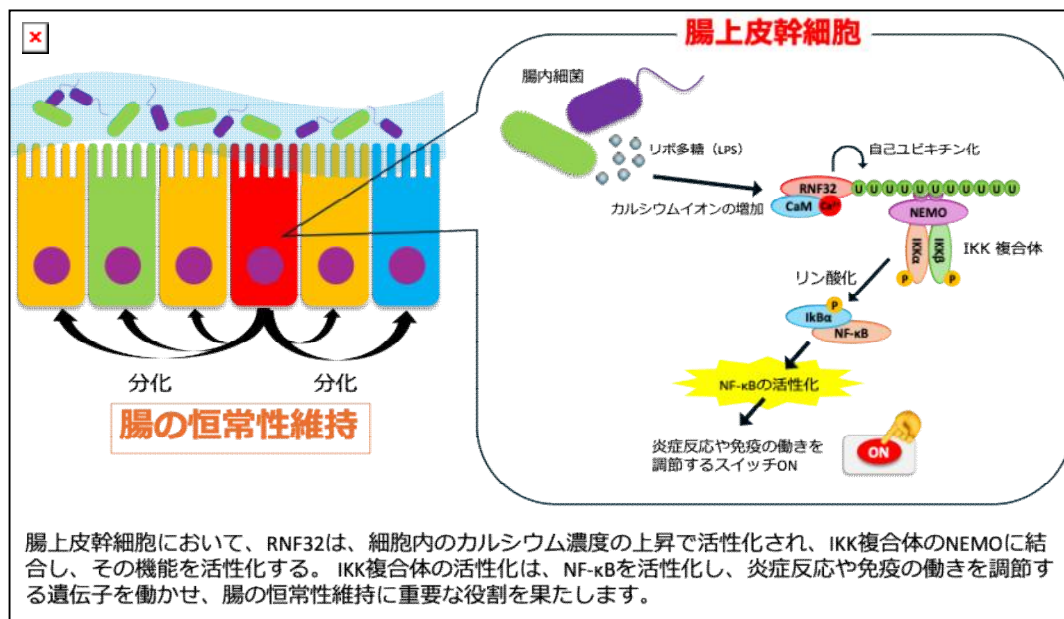
今回の研究では、腸上皮幹細胞に特異的に発現するE3ユビキチンリガーゼ「RNF32」を発見し、NF- κ Bを活性化する上で重要なIKK複合体の働きを制御することを明らかにしました。E3ユビキチンリガーゼは、細胞内のタンパク質に「ユビキチン」という分子の鎖を付けること（ユビキチン化）で、その分解や活性化、相互作用、局在を調節する酵素で、細胞の移動やDNA修復、シグナル伝達など多様な生命活動を支えています。

RNF32はカルシウムセンサーである「カルモジュリン」に依存して活性化され、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇によりカルモジュリンと結合して自己ユビキチン化を受けます。さらに、RNF32が作るユビキチン鎖がIKK複合体の制御因子「NEMO」を呼び寄せることで、NF- κ Bシグナルを作動させます。また、カルシウム濃度の上昇に伴いRNF32が「相分離」^{※6}による凝集構造を形成し、これがNEMO凝縮体の形成を促すことでIKK活性化に必須の場となることも分かりました。RNF32は細菌由来のリポ多糖（LPS）によるNF- κ B活性化にも必要であることが示されました。

さらに、RNF32は腸上皮幹細胞で特に多く発現しており、RNF32が欠損したマウスでは、腸の細胞構成が乱れ、病原体から腸管上皮を守るパネート細胞が減少し、粘液を作る杯細胞が増加するなど腸の健康維持に異常が生じました。これは、NF- κ Bが働かない場合に見られる腸の異常と類似しており、RNF32が腸の免疫や防御反応に不可欠であることを示しています。

さらに、ヒト腸組織のデータ解析により、RNF32は胃や大腸のがんで高く発現しており、RNF32の異常は、大腸がん患者の生存率低下と関連していることが分かりました。これらのことから、RNF32は腸の炎症やがんに対する新しい治療標的や予後マーカーとなる可能性があります。

以上の成果により、RNF32 が腸上皮での NF- κ B シグナル制御において、従来知られていなかった新しいメカニズムを担っていることが明らかになりました（下図参照）。



<今後の展開>

RNF32 が腸幹細胞における NF- κ B シグナルを制御する新しい仕組みを明らかにしたことで、炎症や再生のバランスを分子レベルで理解する道が開けました。今後は、RNF32 を介した経路が炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎やクローン病）や大腸がんの発症にどのように関与するのかを詳細に解析します。さらに、RNF32 の活性を調節する化合物の探索を進め、腸の炎症を抑え、組織の修復を促す“次世代型の幹細胞標的治療薬”の開発につなげていきます。

【用語解説】

※1) **NF- κ B**：免疫応答、細胞増殖、生存、アポトーシス（個体をより良い状態に保つための細胞死）など多くの生命現象に関わる、転写因子と呼ばれるタンパク質複合体です。通常は細胞質で不活性な状態で存在しますが、サイトカイン（細胞間の情報伝達を担う物質）やストレスなどの刺激を受けると核内に移行し、遺伝子の発現を制御して炎症や免疫応答を誘導します。その活性化の異常は、がんや自己免疫疾患など、様々な疾患に関わっていることから、活発に研究されています。

※2) **腸上皮幹細胞**：腸上皮幹細胞は、腸の内側の細胞を絶えず作り替える「元になる細胞」です。腸のくぼみ（陰窩）の奥にあり、栄養を吸収する細胞（吸収上皮細胞）や粘液を作る細胞（杯細胞）、病原体から守る細胞（パネート細胞）など、さまざまな種類の腸上皮細胞を生み出します。これによって、腸の働きやバリア機能が保たれています。

※3) E3 ユビキチンリガーゼ：体の中でタンパク質に「ユビキチン」という目印を付ける働き（ユビキチン化）をする酵素です。ユビキチンが付けられると、そのタンパク質は分解されたり、働き方や場所が変わったりします。E3 ユビキチンリガーゼは、どのタンパク質にユビキチンを付けるかを見分ける役割を持っており、細胞の動きや DNA の修復、信号のやり取りなど、様々な活動を調節します。また、細胞の増殖や分裂をコントロールする重要な働きも担っています。ヒトには 600 種類以上の E3 ユビキチンリガーゼがあり、それぞれが異なるタンパク質に作用することで、細胞の働きを精密にコントロールしています。

※4) RNF32：タンパク質をユビキチン化する働きを持つタンパク質です。特に「RING フィンガー」という特徴的な構造を持ち、タンパク質同士の結合や DNA との相互作用に関わります。これまで、RNF32 の働きは知られておらず、本研究により腸上皮幹細胞や大腸がんでも重要な役割を果たす可能性が示されました。

※5) I κ B キナーゼ (IKK) 複合体：NF- κ B の活性を抑制している I κ B α を不活化することにより、NF- κ B を活性化させ、炎症や免疫、防御反応に関わる多くの遺伝子を働かせる酵素です。IKK- α 、IKK- β 、IKK- γ (別名：NEMO) の 3 つの構成因子により複合体が形成されています。つまり、IKK 複合体は、体の中で「炎症のスイッチを入れる鍵」のような役割を担っています。

※6) 相分離：相分離とは、もともと混ざっていたものが、条件の変化で性質の違う部分に分かれる現象です。身近な例では、サラダドレッシングの油と水が分かれることが挙げられます。最近の研究では、細胞の中でもタンパク質や核酸が集まって、膜で囲まれていない「液滴」のような構造（膜なしオルガネラ）を作ることが注目されています。

【謝辞】

本研究は、仲之町ニコニコ KamKam 歯科・矯正歯科（徳島市）、The AIRC Institute of Molecular Oncology（イタリア）、Universidad Austral（アルゼンチン）、Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) Institute of Molecular Genetics “Luigi Luca Cavalli-Sforza”（イタリア）の研究者による協力の下行われました。また、科学研究費補助金（挑戦的研究（萌芽）JSPS 科研費 25K22689、基盤研究 (B) JSPS 科研費 23K24546、国際共同研究加速基金（国際共同研究 B）JSPS 科研費 21KK0162）、地域中核・特色ある研究大学強化促進事業（J-PEAKS）の支援を受けて実施されました。

【論文情報】

掲載誌 : Molecular Cell

論文名 : The E3 ligase RNF32 controls the I κ B kinase complex and NF- κ B signaling in intestinal stem cells

著者名 : Angela Lauriola, Juliana Haydeé Enriqu  Steinberg, Motoharu Sarubo, Elena Maspero, Fabiana Alejandra Rossi, Yasuhiro Mouri, Marco Pedretti, Mohsen Hajisadeghian, Vincenzo Taibi, Andrea Vettori, Nicola Vitulo, Michael Assfalg, Mariapina D' Onofrio, Mario Rossi, Akihiro Yasue, Alessandra Astegno, Simona Polo, Spartaco Santi, Yasusei Kudo*, and Daniele Guardavaccaro*

DOI 番号 : <http://doi.org/10.1016/j.molcel.2025.10.005>

お問い合わせ先

大学院医歯薬学研究部歯学域口腔科学部門口腔生命科学分野
フォトニクス健康フロンティア研究院

教授 工藤 保誠

電話番号 088-633-7325

メールアドレス yasusei@tokushima-u.ac.jp