

メダカ疾患モデルを用いた腸閉鎖症発症メカニズムの解明

～アクトミオシン制御異常による腸管形態形成の破綻～

本研究成果のポイント

- 先天性腸管閉鎖症を胚発生過程で再現する新規メダカ疾患モデルを確立しました。
- 腸管閉鎖を引き起こす原因遺伝子として、*myosin phosphatase target subunit 1* (*mypt1*) を同定しました。
- *mypt1* 変異により腸管の一部でアクトミオシン活性が異常に亢進し、基底膜の断片化を伴って腸管閉鎖が生じることを明らかにしました。
- 本研究成果は、原因の多くが不明であるヒト *MYPT1* 変異による腸管閉鎖症の病態理解に貢献することが期待されます。

本研究では、メダカを用いた発生遺伝学的解析により、腸閉鎖症が発症する過程を詳細に解析しました。*mypt1* 遺伝子変異体では、腸管の管腔形成の過程で腸管上皮の一部でアクトミオシン活性が異常に上昇し、基底膜構造の破綻を伴って腸管閉鎖が生じることを明らかにしました。

【論文基礎情報】

| | |
|-------|---|
| 掲載誌情報 | 雑誌名 Disease Models & Mechanisms 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 (URL) https://journals.biologists.com/dmm/article-lookup/doi/10.1242/dmm.052605 掲載日 2026年3月10日 (日本時間) |
|-------|---|

| | |
|------|--|
| | <p>論文タイトル</p> <p>A genetic model of congenital intestinal atresia in medaka (<i>Oryzias latipes</i>) implicates Mypt1 in epithelial organisation</p> <p>(日本語：メダカを用いた先天性腸閉鎖症研究からわかった Mypt1 の新しいはたらき)</p> <p>代表著者</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能形態科学 小林大介</p> <p>共同著者</p> <p>小林大介¹、浦崎明宏^{1,2}、木村哲晃³、安齋 賢⁴、松尾和彦¹、横井勇人⁵、高島茂雄⁶、北川忠生⁷、景 崇洋⁸、成田貴則⁹、神藤智子⁸、木下政人¹⁰、成瀬 清¹¹、中島由郎¹、茂田昌樹¹、榊 真一郎¹、井上 聡¹、佐波理恵¹²、山田 恵¹²、横山尚彦¹、石川裕二¹³、荒木和男¹⁴、相賀裕美子^{8,15,16}、武田洋幸^{8,17}、八代健太¹</p> |
| 論文情報 | <p>研究機関</p> <p>1 京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能形態科学</p> <p>2 神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科</p> <p>3 国立長寿医療研究センター研究所 メディカルゲノムセンター バイオインフォマティクス研究部</p> <p>4 岡山大学理学部附属 牛窓臨海実験所</p> <p>5 東北大学大学院 農学研究科 水圏生産科学講座 海洋生命遺伝情報学分野</p> <p>6 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科 (医療情報学専攻・生体制御研究領域) / 岐阜大学高等研究院 (科学研究基盤センター・ゲノム研究分野) / 岐阜大学糖鎖生命コア研究所 糖鎖分子科学研究センター / 岐阜大学高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT、革新的モダリティ創出部門)</p> <p>7 近畿大学大学院 農学研究科 環境管理学専攻</p> <p>8 東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻</p> <p>9 日本大学大学院獣医学研究科 基礎獣医学分野</p> <p>10 京都大学大学院 農学研究科 応用生命科学専攻 海洋生物科学講座</p> |

| | |
|------|--|
| | <p>11 基礎生物学研究所 IBBP センター・バイオリソース研究室,</p> <p>12 京都府立医科大学大学院医学研究科 放射線診断治療学</p> <p>13 放射線医学総合研究所 放射線防護研究センター</p> <p>14 水産研究総合研究センター 増養殖研究所</p> <p>15 国立遺伝学研究所 発生工学研究室</p> <p>16 総合研究大学院大学 遺伝学コース</p> <p>17 京都産業大学大学院 先端生命科学科 動物発生学研究室</p> |
| 研究情報 | <p>研究課題名</p> <p>疾患モデル突然変異体を利用した腸管閉鎖発症機構の解析</p> <p>代表研究者</p> <p>京都府立医科大学大学院医学研究科 生体機能形態科学 小林大介</p> <p>共同研究者</p> <p>共同著者と同様</p> <p>資金的関与（獲得資金等）</p> <p>科研費 基盤研究（C）21K08601、24K11027</p> |

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

先天性腸閉鎖症は、生まれつき腸の一部が途切れたり塞がったりする重い消化管の病気で、新生児のうちから手術が必要となる疾患です。これまで、この病気は「胎児期に腸への血流が障害されること」が主な要因と考えられてきました。一方、近年の遺伝学的研究から、特定の遺伝子変異が腸閉鎖症の発症に関与する可能性が示唆されています。しかし、先天的な腸閉鎖が形成される過程を詳しく調べられる適切な疾患動物モデルが限られていたため、なぜ腸が途中で閉じてしまうのかという根本的な仕組みは、これまで十分に解明されていませんでした。

2 研究の内容

本研究では、ゲノムにランダムに変異を導入できる化学物質 ENU（N-エチル-N-ニトロソウレア）を用いて遺伝子に変異を導入する方法により、**発生の途中で腸が閉鎖してしまう動物モデルを作製することに成功しました**（図 1A, B）。

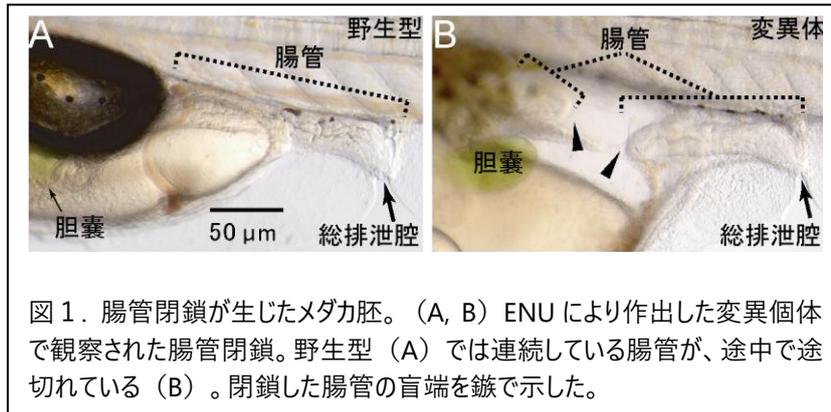


図 1. 腸管閉鎖が生じたメガカ胚。(A, B) ENU により作出した変異個体で観察された腸管閉鎖。野生型 (A) では連続している腸管が、途中で途切れている (B)。閉鎖した腸管の盲端を鋏で示した。

詳しく解析した結果、このモデルでは *mypt1* という遺伝子の働きが失われていることが分かりました。Mypt1 は、細胞が適切な力で「縮んだり緩んだり」するのを調節する分子の一つです。この調節は、細胞の骨組みとなるタンパク質（アクチンとミオシン）がバランスよく働くことで成り立っています。ところが Mypt1 の機能が失われると、このバランスが崩れ、細胞が**必要以上に強く収縮した状態**になります。本研究では、こうした異常な収縮が腸閉鎖を起こす部位に限って生じていることを見いだしました（図 2）。

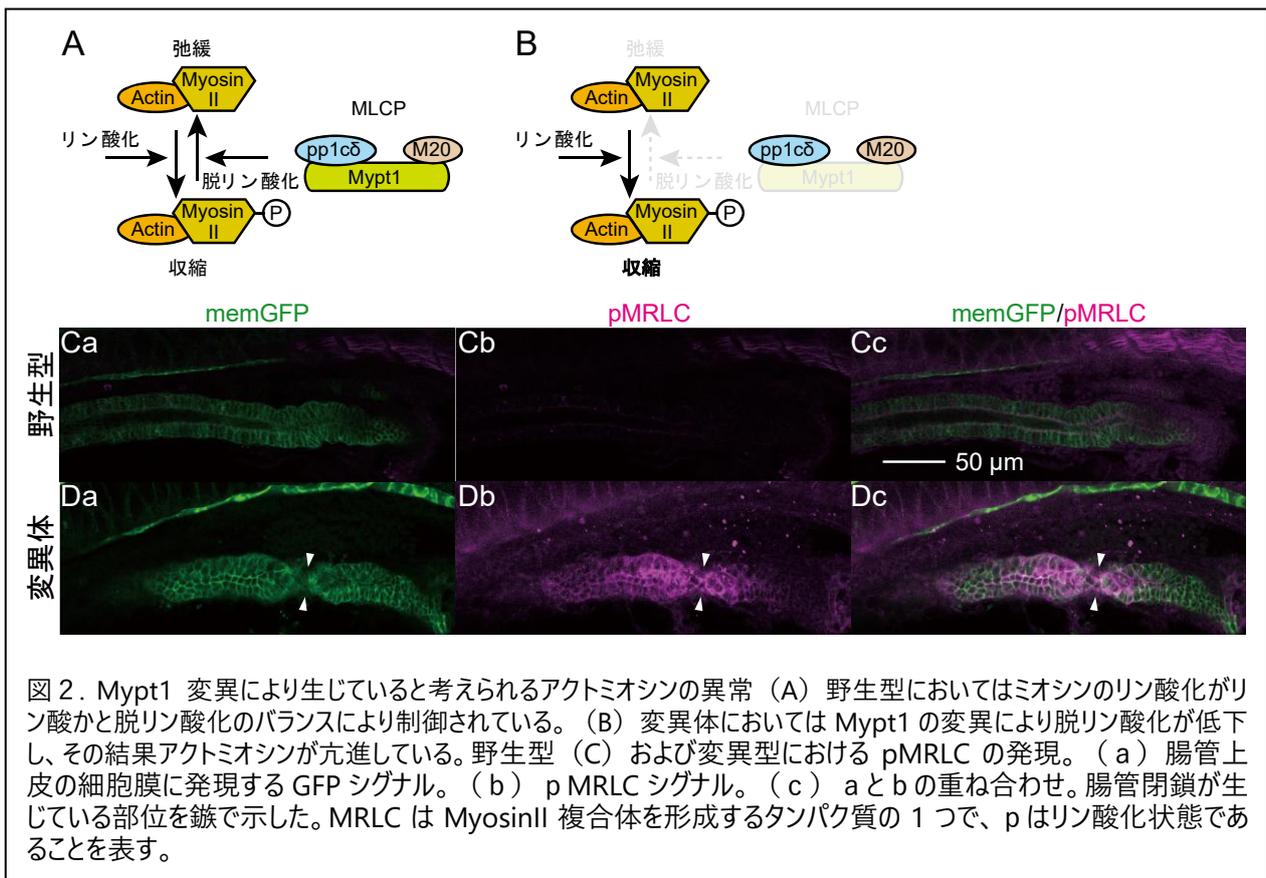


図 2. Mypt1 変異により生じていると考えられるアクトミオシンの異常 (A) 野生型においてはミオシンのリン酸化がリン酸か脱リン酸化のバランスにより制御されている。(B) 変異体においては Mypt1 の変異により脱リン酸化が低下し、その結果アクトミオシンが亢進している。野生型 (C) および変異型における pMRLC の発現。(a) 腸管上皮の細胞膜に発現する GFP シグナル。(b) pMRLC シグナル。(c) a と b の重ね合わせ。腸管閉鎖が生じている部位を鋏で示した。MRLC は MyosinII 複合体を形成するタンパク質の 1 つで、p はリン酸化状態であることを表す。

さらに、その異常な収縮が腸閉鎖を起こす部位では、**腸の内側を覆う細胞を支える「基底膜」と呼ばれる構造**が、腸が閉じる前から壊れ始めていることが分かりました（図 3）。これは、細胞にかかる過剰な力が、腸の構造そのものを不安定にしている可能性を示しています。

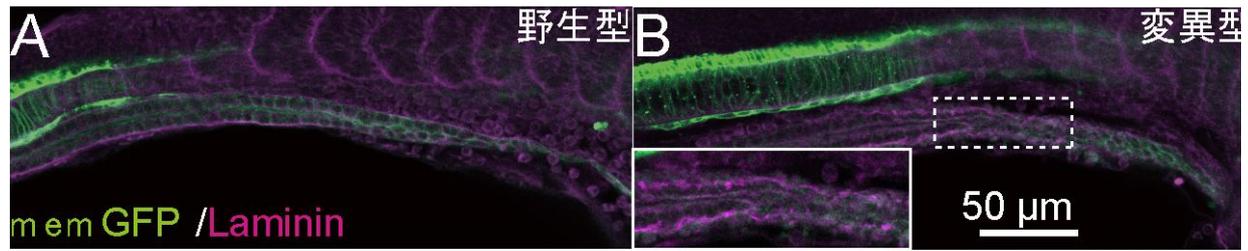


図3. 変異体胚で観察された基底膜の断片化。Laminin で染色された基底膜は野生型 (A) では連続しているが、変異体 (B、点線で囲んだ部位を左下に拡大した) においては不連続となり、断片化が生じている。memGFP は腸管上皮の細胞膜を示す。

加えて、細胞の収縮を抑えるプレビスタチンという薬剤を用いると、腸閉鎖の症状が大きく改善することも確認されました (図4)。これらの結果から、細胞の収縮を制御する仕組みの破綻が、先天性腸閉鎖症を直接引き起こす原因の一つであることが明らかになりました。

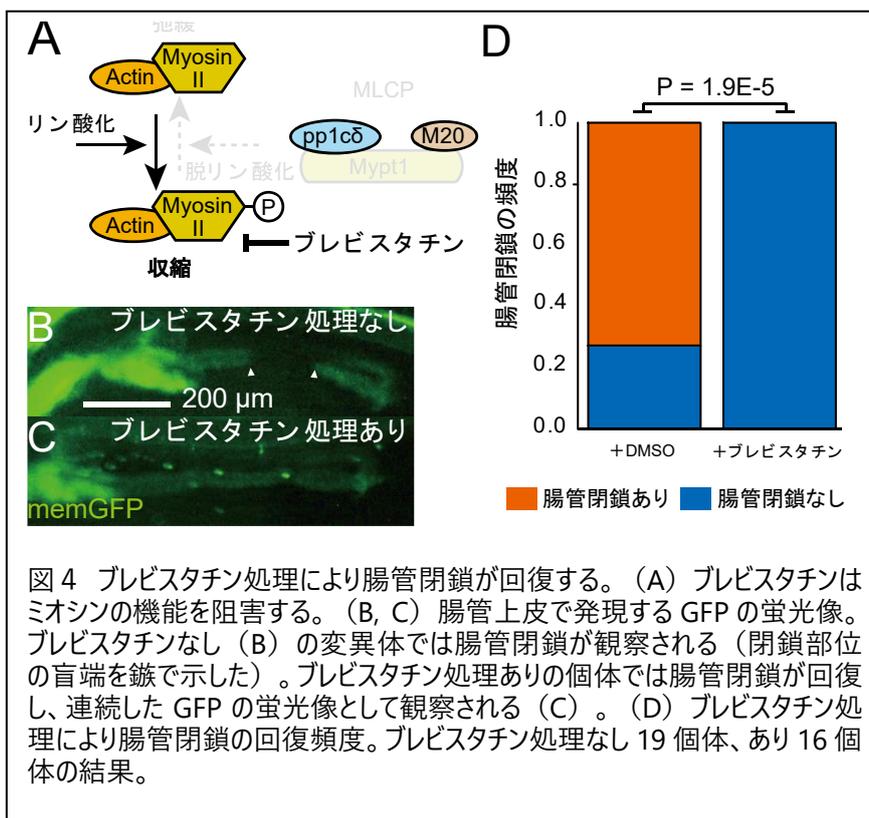


図4 プレビスタチン処理により腸管閉鎖が回復する。(A) プレビスタチンはミオシンの機能を阻害する。(B, C) 腸管上皮で発現する GFP の蛍光像。プレビスタチンなし (B) の変異体では腸管閉鎖が観察される (閉鎖部位の盲端を鋏で示した)。プレビスタチン処理ありの個体では腸管閉鎖が回復し、連続した GFP の蛍光像として観察される (C)。(D) プレビスタチン処理により腸管閉鎖の回復頻度。プレビスタチン処理なし 19 個体、あり 16 個体の結果。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

近年、ヒトにおいても *MYPT1* 遺伝子の変異と先天性腸管閉鎖症との関連が報告されており、本研究で確立したメダカモデルは、ヒトの病気で起きている現象を理解するうえでも重要な手がかりとなります。本研究は、これまで主に血流障害が原因と考えられてきた腸閉鎖症に対して、「細胞にかかる力の異常」という新しい視点を提示した

点に大きな特徴があります。

今後は、このモデルを用いて腸が形成される過程で何が起きているのかをさらに詳しく調べることで、先天性腸管閉鎖の発症メカニズムの理解が進むと期待されます。将来的には、こうした基礎研究の成果が、**病気の早期診断**や、**新たな治療法の開発につながる基盤**となることが期待されます。

<取材等に関すること>

京都府立医科大学事務局 企画課

電話：075-251-5804

Email：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp