

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2009.12) 6巻4号:324～331.

【幹細胞を用いた消化器再生医療の展望】
消化管の再生を支える幹細胞システムはどのようなになっているか

藤谷幹浩, 奈田利恵, 高後 裕

消化管の再生を支える幹細胞システムは どのようなになっているか

藤谷幹浩* 奈田利恵* 高後 裕*

KEY WORDS

幹細胞, 腸管, +4LRCs, Lgr5, Wnt シグナリング

SUMMARY

腸管幹細胞は、すべての腸管上皮細胞、すなわち吸収上皮細胞と3つの分泌型上皮（杯細胞、腸管内分泌細胞、パネート細胞）に分化する多能性と自己複製能を有する細胞であり、その存在部位については2つの候補が同定されている。一つは長い細胞周期をもつ+4LRCs、もう一つは多能性をもつLgr5陽性の陰窩底部細胞である。いずれか一方、もしくは両者が幹細胞の機能を担っていると考えられる。また、腸管細胞の再生・分化にはWnt, Notch, BMP, PTEN/PI3Kなどの多数のシグナル伝達系が関与している。すなわち、Wntシグナリングは幹細胞や前駆細胞の形質維持、分泌型上皮の運命決定、細胞の遊走・配列に中心的な役割をもち、Notchシグナリングは増殖途中の分泌型上皮の分化・成熟を制御している。また、BMPシグナリングやPTEN/PI3Kシグナリングは、Wntシグナリングと協調して幹細胞の増殖や数的な制御に携わるとともに、間質細胞との連携や陰窩の分枝などにかかわっていると考えられる。

はじめに

幹細胞は、長期にわたって自己複製能と組織再生能を有する細胞と定義され¹⁾、さまざまな器官を形成する体細胞に分化する万能性をもつものと、臓器・組織固有の細胞へ分化する多能性をもつ組織幹細胞に分けられる。これらの幹細胞は各臓器の形成や組織再生において主役をなすと同時に、創傷部の治癒機転に深く関係していることから²⁾³⁾、新たな治療戦略として幅広い疾患への応用が期待されている⁴⁾。

本稿では、消化管の組織形成や再生において中心的な役割をなす幹細胞システムについて、最も研究が進んでいる腸管幹細胞に関する最新の研究を紹介し、今後の腸管幹細胞研究の動向について解説する。

腸管幹細胞はどこに存在するのか？

1) +4LRCs

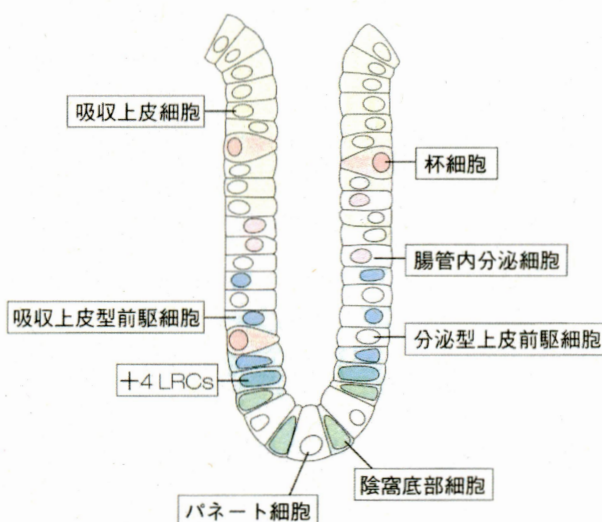
腸管幹細胞は自己複製能を有すると同時に、すべてのタイプの腸管上皮細胞、すなわち吸収上皮細胞と3つの

* FUJIIYA Mikihiro, NATA Toshie, KOHGO Yutaka/旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

分泌型上皮（杯細胞、腸管内分泌細胞、パネート細胞）へと分化しうる細胞である（図①）。1974年にChengとLeblond⁵⁾は、³H標識チミジンを用いて細胞系譜の追跡をした結果、陰窩底部にこれら4種類の細胞へと分化する能力をもつ細胞が存在することを発見し、幹細胞は腺底部（position 1）～position 4の間に存在することを示した。その後、Pottenら⁶⁾のグループが、パネート細胞直上のposition 4に長期間³H標識チミジンが残存する細胞が存在することを明らかにした。また、これらの細胞では、自己複製（能）に深く関与するとされるB lymphoma Mo-MLV insertion region 1 (*Bmi1*) 遺伝子が強く発現しており⁷⁾、さらに、*Bmi1* 遺伝子をマウスに導入した結果、*Bmi1* は早期から position 4 での高発現を認め、5日後にはこの部位の数個の細胞に限局したことから、長い細胞周期をもつ細胞が position 4 に局在することが示された（+4 label-retaining cells: +4LRCs）⁸⁾。以上の研究成果から、腸管幹細胞は position 4 に存在する細胞（+4LRCs）であると考えられてきた。実際、これら+4LRCsでは幹細胞マーカーであるMusashi-1⁹⁾、secreted Frizzled-related protein 5 (sFRP5) の発現が確認されている¹⁰⁾。さらに、+4LRCsではWntシグナリング系の標的物質であるβ-cateninの活性化やphosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) 経路の標的分子であるphosphatase and tensin homolog (PTEN)、Aktの活性化が亢進しており¹¹⁾¹²⁾、この+4LRCsが幹細胞と考えられてきた。

2) Lgr5 陽性細胞

Wntシグナルが腸管上皮の発育に重要であることは以前から知られており¹³⁾、Wntシグナルの標的分子は幹細胞マーカーの候補であると考えられてきた¹⁴⁾。Barkerら¹⁵⁾は、腸のWntの標的遺伝子群のなかから陰窩に限定して発現されるものを調べ、細胞周期が進行中の陰窩底部細胞に限定して発現しているWntシグナル標的分子である、leucine-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5 (Lgr5/GPR49) を同定した。さらに、Lgr5陽性細胞が自己複製能をもつこと、少なくとも60日間にわたって生存しすべての上皮細胞系列へと分化可能なこと、放射線照射に抵抗性があること、などの多能



図① 腸管上皮細胞の種類と分布

腸管上皮細胞には吸収上皮細胞、杯細胞、腸管内分泌細胞、パネート細胞の4種類がある。腸管幹細胞は、吸収上皮型前駆細胞および分泌型上皮前駆細胞を経て、これら4種類の細胞へ分化していく。腸管幹細胞の存在部位については2つの候補が同定されており、一つは長い細胞周期をもつ+4LRCs、もう一つは多能性をもつLgr5陽性の陰窩底部細胞である。

(Scoville DH *et al.* 2008¹⁷⁾より改変引用)

性をもつことを明らかにした。この研究成果から、これらの陰窩底部細胞は幹細胞の特徴を有していることが示された。また、Lgr5陽性細胞の体内分布から、ほかの組織における幹細胞にも特異的に発現している分子であると推測された。しかし、現在提唱されている成体の幹細胞は、ゆっくりとした細胞周期にあるか、延長した静止期を維持しているというのが定説であるのに対し、Lgr5陽性細胞は恒常状態でも早い細胞周期にあり、複製される幹細胞はしばしば分化する傾向にあることから、Lgr5陽性細胞が腸管上皮の唯一の幹細胞であるとするには、議論の余地がある。

3) 幹細胞には2種類の細胞集団があるのか？

前述したように、腸管においては2つの幹細胞の候補が同定されており、一つはゆっくりとした細胞周期をもつ+4LRCs、もう一つは多能性をもつLgr5陽性細胞である。最近、骨髄幹細胞に関する研究により2種類の細胞集団があることが提唱された¹⁶⁾。すなわち、長期間細胞分裂を起こさないことで遺伝子変異や形質転換を回避して組織内にとどまる幹細胞（+4LRCs）と、間質細胞

により産生される Noggin や Gremlin などの bone morphogenetic protein (BMP) アンタゴニストなどに対してよく反応し細胞分裂をくり返す幹細胞 (Lgr5 陽性細胞) が、腸管組織に存在する可能性を示唆している¹⁷⁾。今後、Lgr5 欠損モデルなどを用いた研究や Wnt, BMP, PTEN-PI3K/Akt, Notch などの幹細胞関連シグナルの解析により、腸管幹細胞の正体が明らかになっていくものと考えられる。

消化管形成において幹細胞システムはどのように機能するか？

腸管上皮は原腸形成期に内胚葉を由来とし、胚形成の中期～後期にかけて上皮-間葉細胞の相互作用を通して基本構造が作られる。その後、中胚葉由来の間葉細胞からのシグナルによって、内胚葉由来の上皮細胞が裏返しになることで、絨毛と絨毛間腔が形成される。絨毛間腔は未分化で活発に分裂する細胞（幹細胞の特徴をもった細胞）から成り、それらは最終的に粘膜に陥入することで、生後2～3日のうちに陰窩を形成する。この根本的な、形態学的なプロセスを調節する分子機構に Wnt シグナルや Hedgehog シグナルが作用している。

これまでの研究から、絨毛間腔では Wnt シグナリングの活性化が認められ、細胞増殖が亢進していることが示されている。また、Wnt シグナリング下流の転写因子 T cell factor (Tcf)-4 の欠損マウスでは胎生期に腸管欠損となり、絨毛間腔に通常存在する高い増殖力をもつ細胞が失われることや¹³⁾、Wnt シグナリングのインヒビターである Dickkopf1 (Dkk1) の過剰発現マウスでは、陰窩の喪失や絨毛の減少、縮小が起こること¹⁸⁾が知られている。さらにその後の研究によって、Wnt 活性は胚細胞期の16日目～生後の期間に限って絨毛上皮細胞に認められたことから¹⁹⁾、Wnt シグナリングは初期段階の上皮細胞増殖に関係し、腸管の絨毛形成に重要な役割を担っていると考えられる。

Hedgehog もまた絨毛間腔に発現しており²⁰⁾、BMPs の発現を制御することで腸管の形態形成に作用すると考えられている。BMP シグナリングを抑制すると、異所性の陰窩形成が起こることから、Hedgehog は BMP シ

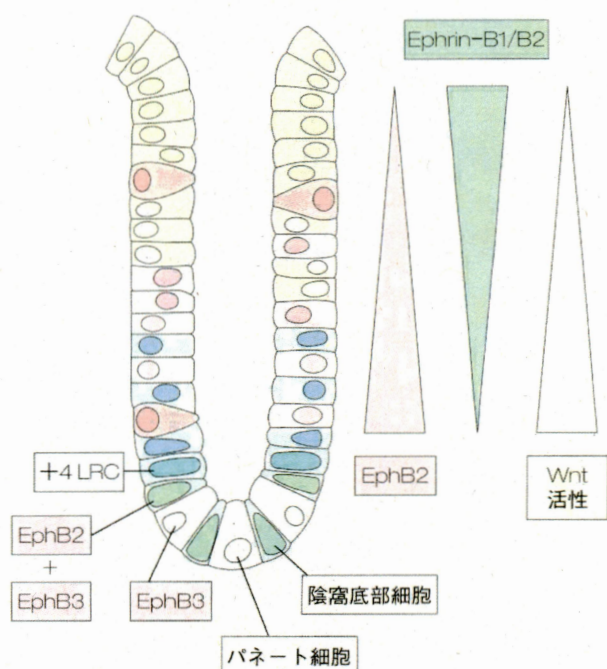
グナリングの調節を通して陰窩の数的制御に関与していると考えられる。また、peroxisome proliferator-activated receptor β (PPAR β) は Hedgehog シグナリングを抑制し、その結果、パネート細胞の分化が誘導されることが示されている²¹⁾。

幹細胞システムに関するシグナル伝達系とは？

1) Wnt シグナリング

Wnt シグナリングは、腸管上皮細胞の発達や再生に関するいくつかの異なるプロセス、すなわち細胞周期の調節、分化の抑制、上皮細胞の局在の決定、パネート細胞への分化の調節などに密接に関与していることが明らかにされている²²⁾。Wnt シグナリングには、 β -catenin/Tcf 依存性の経路と非依存性の経路があり、現在までの研究から、 β -catenin/Tcf 依存性の経路が腸管上皮細胞の発達や再生システムに重要であることがわかってきた。Wnt シグナリングは腸管形成や上皮細胞の増殖に欠かせない重要なシグナル伝達系であるが、さらに最近の研究で、腸管幹細胞や前駆細胞のような特定の細胞集団における作用が明らかになってきた。Fevr ら²³⁾は、 β -catenin 欠損マウスの腸管上皮を観察し、2日以内に増殖細胞が消失、4日以内に陰窩が消失し、6日目までに腸管障害をきたすこと、さらに腸管幹細胞の性質をもつ +4LRCs が、数日以内に吸収上皮細胞へと分化することを示した。これらの結果から、Wnt シグナリングは腸管幹細胞と前駆細胞の増殖促進に加え、未分化の状態を維持する作用があると考えられる。また、興味深いことに、Wnt シグナリングの活性化は、パネート細胞と幹細胞の存在部位である position 2～6 において最大であり、増殖過程の前駆細胞がみられる position 6～10 ではそれほど強くない²³⁾。これは、Wnt シグナリングが増殖過程の前駆細胞よりも幹細胞や早期前駆細胞においてより強く活性化されている証拠である。

腸管上皮細胞は、その発達・再生過程において陰窩底部近傍でつくられ、絨毛に向かって移動していく(図2)。Eph/Ephrin は、細胞境界の維持と細胞遊走に重要な分子であり、腸管上皮では EphB2, B3 の2種類が発現し



図② 腸管上皮細胞の移動における Eph/Ephrin の役割

腸管上皮細胞は、その発達・再生過程において陰窩底部近傍でつくられ、絨毛に向かって移動していく。Eph/Ephrin は、細胞境界の維持と細胞遊走に重要な分子であり、Wnt シグナリングによって制御されている。腸管上皮では EphB2, B3 の 2 種類が発現している。EphB2 は、パネート細胞直上から管腔側に向けて徐々に発現が低下している。この EphB 受容体発現の濃度勾配は、腸管上皮の各部位における Wnt シグナリング活性の強さを反映している。EphB3 の発現は、陰窩底部細胞とパネート細胞に局限している。反対に、Ephrin-B1, -B2 は、陰窩-絨毛境界部で発現濃度が高く陰窩底部に近づくにつれて低下しており、パネート細胞では Ephrin-B リガンド発現が完全に欠損している。EphB 受容体および Ephrin-B1, -B2 の濃度勾配によって下方へ向かう遊走が防がれ、上皮細胞は Wnt シグナリング活性が強い陰窩底部から遠ざかるように上方に向けて遊走する。さらに、パネート細胞は Ephrin-B リガンドを発現せず、EphB3 のみを発現するので遊走が防止され、陰窩底部にとどまっていることになる。

(Scoville DH *et al.*, 2008¹⁷⁾より改変引用)

ている。この Eph/Ephrin の発現もまた、Wnt シグナリングによって制御されている²⁴⁾²⁵⁾。EphB2 は陰窩底部細胞で発現がみられるが、パネート細胞には存在しておらず、その直上から管腔側に向けて徐々に発現が低下している²⁵⁾。一方、EphB3 の発現は陰窩底部細胞とパネート細胞に局限している。この EphB 受容体発現の濃度勾配は、腸管上皮の各部位における Wnt シグナリング活性の強さを反映している。反対に、Ephrin-B1, -B2 は、陰窩-絨毛境界部で発現濃度が高く陰窩底部に近づくにつれて低下しており、パネート細胞では Ephrin-B リガンド発現が完全に欠損している。すなわち、陰窩上方に行くにつれて EphB 受容体発現は減少し、Ephrin-B リガンド発現は増加することで下方へ向かう遊走が防がれ、上皮細胞は Wnt シグナリング活性が強い陰窩底部から遠ざかるように上方に向けて遊走する。さらに、パネート細胞は Ephrin-B リガンドを発現せず、EphB3 のみを発現するので遊走が防止され、陰窩底部にとどまっている。

また、Wnt シグナリングは細胞の運命決定に影響している。Tcf-4 欠損マウスでは杯細胞と吸収上皮細胞は存在するが、腸管内分泌細胞は認められない¹³⁾。Wnt シグナリングのインヒビターである Dkk1 過剰発現マウスでは、吸収上皮細胞は正常であるが、腸管内分泌細胞は欠

損している¹⁸⁾。したがって、Wnt シグナリングは腸管内分泌細胞への分化を決定する重要なシグナル伝達系であると考えられる。しかし、腸管内分泌細胞は成熟するにつれて Wnt シグナリングに対して反応する能力を失うことから²⁶⁾、Wnt シグナリングは成体の腸管内分泌細胞の成熟には必要ではない。反対に、Wnt シグナリングはパネート細胞の発達に重要である。Wnt 受容体複合体の一員である Frizzled5 はパネート細胞に特異的に発現しているが、この欠損マウスでは未成熟なパネート細胞が腸管上皮全体に散らばって存在する。さらに、最近になって Wnt シグナリングのネガティブフィードバック作用をもつ sex determining region Y (SR Y)-box 9 (Sox9) が、パネート細胞および杯細胞の成熟において、Wnt の作用を調節する役割をもっていることが示された²⁷⁾。以上から、Wnt シグナリングは、① β -catenin/Tcf 依存性に細胞増殖を促進する作用、② 幹細胞や前駆細胞を未分化状態に保つ作用、③ EphB 受容体発現の濃度勾配を介して腸管上皮細胞の配列の秩序を維持する作用、④ 早期の分泌型上皮前駆細胞の分化を促進する作用、⑤ パネート細胞の成熟を促す作用、をもっていると考えられる。

2) Notch シグナリング

Notch シグナリングは、多くの組織で細胞の運命決定に関与していることが知られている。Notch シグナリングは Notch リガンドが受容体に結合することにはじまり、いくつかのステップを経て受容体の一部が切断され、cleaved Notch receptor (Notch intracellular domain: NICD) が形成される。NICD は核内へ移行して、recombination signal binding protein- $\text{j}\kappa$ (RBP- $\text{j}\kappa$) と転写因子複合体を形成し、hairy and enhanced of split (Hes) の発現を誘導する。Hes1 は basic helix-loop-helix (bHLH) 転写因子であり、種々の遺伝子発現を促進して、細胞増殖や分化を促進する。

RBP- $\text{j}\kappa$ 欠損マウスでは吸収上皮細胞の増殖が著しく低下し、分泌型上皮の発現が促進されている²⁸⁾。同様の現象が Hes1 欠損マウスでもみられる²⁹⁾。反対に、Notch 活性化を起こす変異は、分泌型上皮の減少を起こして増殖細胞を増やす³⁰⁾。すなわち、Notch シグナリングは Hes1 を介して吸収上皮細胞の形成、成熟を促進していると考えられる。また、Notch シグナリングに抑制的に制御される bHLH 転写因子である atonal homolog 1 (Atoh1, マウスで Math1, ヒトで Hath1) は、分泌型上皮前駆細胞と成熟分泌型上皮に発現しており¹⁸⁾³¹⁾、Atoh1 欠損マウスでは分泌型上皮が著しく減少していることから、Atoh1 は初期段階における 3 系統の分泌型上皮の運命を決定すると推測される³⁰⁾。

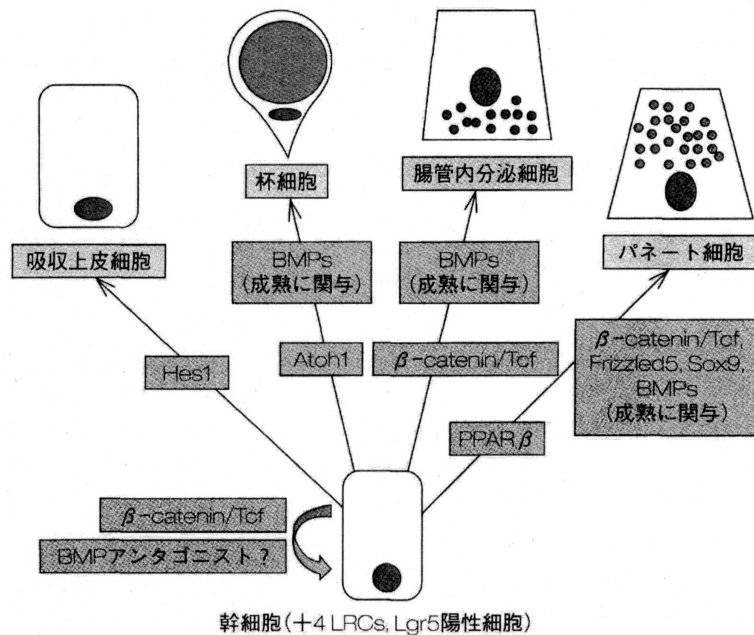
3) BMP シグナリング

BMPs は、transforming growth factor β (TGF- β) ファミリーに属し、BMP 受容体複合体と結合して下流の small mothers against decapentaplegic (Smad) 蛋白をリン酸化する。リン酸化された Smad1, 5, 8 は Smad4 と複合体を形成し、核内に移行して標的遺伝子の転写を促進する。BMPs には 7 つのアイソタイプが同定されているが、なかでも BMP4 は胎児と成体の両方の腸絨毛内の間質細胞に発現しており、腸管上皮細胞に発現した BMP receptor, type 1A (BMPRIA) という受容体を介して、Smad1, 5, 8 のリン酸化を促す¹¹⁾³²⁾。成体の BMP4 はパネート細胞に沿って存在し、とくに +4LRCs の近傍の陰窩を取り囲むように間質細胞で発現してい

る。また、BMPRIA も陰窩底部付近の腸管上皮細胞に優位に発現している。BMP アンタゴニストである Noggin も、陰窩底部近傍の粘膜下層に発現していることが同定されている¹¹⁾。BMPRIA 欠損マウスを用いた研究から、BMP シグナリングが陰窩の形成や腸管幹細胞の自己複製を制御しており、腸管幹細胞の数を調節することで、おのおのの陰窩の物理的なスペースを決定していることが示唆されている¹¹⁾³²⁾。また、BMPRIA 変異マウスでは、陰窩や幹細胞存在部の腸管上皮細胞において β -catenin の核内移行が亢進していることや、体外培養の腸管を Noggin 処理することで、幹細胞存在部の核内 β -catenin が増加することが示されている¹¹⁾。BMP アンタゴニストが Wnt 経路活性に直接関係しているという証拠はないが、BMP アンタゴニストの一つ Gremlin1 は、腸管上皮細胞の Wnt シグナリング標的遺伝子である Axin2 の発現を亢進させることから、BMP アンタゴニストは Wnt シグナルと協調して腸管幹細胞の自己複製と細胞増殖を調節していると推察される。また、Auclair ら³³⁾ は、BMPRIA 変異マウスでは、杯細胞、腸管内分泌細胞、パネート細胞の成熟が欠如していることを示し、興味深いことに、腸管上皮細胞に BMP アンタゴニストである Noggin を過剰発現させても、これらの成熟障害は起こらない。この結果から、BMP シグナリングは間質細胞による影響を強く受けていると考えられる。

4) PTEN/PI3K シグナリング

PI3K 経路は、細胞生存・増殖・成長に重要である。PI3K はいったん活性化されると、いくつかのステップを経て下流の Akt が活性化され、抗アポトーシス効果、細胞周期の進行、翻訳機能の増強を導く。この経路において、PTEN は自身がリン酸化されることで PIP3 を PIP2 に変換して、Akt の活性化を阻害する³⁴⁾。リン酸化 Akt とリン酸化 PTEN は腸管上皮の +4LRCs において優位に発現がみられ、 β -catenin の核内移行を促進することが知られている¹¹⁾。すなわち、非リン酸化 PTEN は Akt の活性化を阻害することで、腸管幹細胞の自己複製や増殖を制御していると考えられる。前述した BMP シグナリングも PTEN のリン酸化を制御していると報告されており¹¹⁾³⁵⁾、BMP シグナリングと PTEN が協調し



図③ 腸管幹細胞の分化にかかわる分子とその作用

腸管幹細胞は、おもに Wnt シグナリングの下流である β -catenin/Tcf の作用により未分化な状態を保ちつつ自己複製をおこなう。Notch シグナリングの下流にある Hes1 は吸収上皮細胞の分化に関与し、Hes1 と同じ bHLH 型転写因子である Atoh1 は杯細胞の分化に関与する。腸管内分泌細胞への分化には、 β -catenin/Tcf の活性化が必須である。一方、パネート細胞の分化には PPAR β などの関与が想定されており、その成熟には β -catenin/Tcf や Frizzled5, Sox9 などの Wnt シグナリングの下流の分子や BMP アンタゴニストが関与すると考えられる。

て Wnt シグナリングを制御していると推測される。

PTEN 欠損マウスでは、陰窩の形成のみならず枝分かれ(分枝)も促進される。これは、BMPRI1A 欠損マウスや Noggin 過剰発現のトランスジェニックマウスでも同様にみられる。陰窩の分枝は、縦軸方向に沿って起こり、陰窩底部付近からはじまるが、これは陰窩のなかに存在する幹細胞の数がある一定の域値に達したときに起こるとされる³⁶⁾。陰窩の分枝は、出生後や腸管上皮障害に遭遇したときの再生プロセスに起こり³⁷⁾、その制御に PTEN シグナリングおよび BMP シグナリングが強く関係していると考えられる。

消化管再生における幹細胞システムに各種シグナル伝達系はどのように連携して関与しているのか？

前述したように、腸管上皮の再生や分化の調節は、単

一のシグナル伝達系による作用のみでは説明できない。

したがって、消化管再生における幹細胞システムは Wnt, Notch, BMP, PTEN/PI3K および Hedgehog などの古典的な分化制御シグナルが、相互に連携しながら複雑な制御をおこなっているものと考えられる(図③)。すなわち、Wnt シグナリングは幹細胞や前駆細胞の形質維持、分泌型上皮の運命決定、細胞の遊走・配列に中心的な役割を演じており、Notch シグナリングは吸収上皮細胞への分化促進と増殖途中の分泌型上皮の分化・成熟を制御していると考えられる。また、BMP シグナリングや PTEN/PI3K シグナリングは、Wnt シグナリングと連携して幹細胞の増殖や数的な制御に関係するとともに、間質細胞との連携や陰窩の分枝などにかかわっていると考えられる。そのほか、Hedgehog シグナリングは BMPs の発現を制御することで腸管の形態形成に関与すること、PPAR β は Hedgehog シグナリングを抑制し、パネート細胞の分化を誘導することが示されている²¹⁾。

おわりに

消化管における幹細胞システムについて概説した。腸管幹細胞の存在部位については2つの候補が同定されており、一つはゆっくりとした細胞周期をもつ+4LRCs, もう一つは多能性をもつLgr5陽性の陰窩底部細胞である。このどちらかが、あるいは両者が幹細胞の機能を担っていると考えられる。また、腸管細胞の再生・分化にはWnt, Notch, BMP, PTEN/PI3K, Hedgehogなどの多数のシグナル伝達系が関与しており、それぞれが特徴的な役割を担ってことがわかってきた。幹細胞を用いた再生医療が注目されるなかで、各臓器における幹細胞システムの理解は重要である。なかでも腸管は、幹細胞の自己複製や多能性の研究に理想的な組織の一つであり、本領域における幹細胞システムの全容解明とそれを基盤とした再生医療への展開が期待される。



文献

- 1) Fuchs E : The tortoise and the hair : slow-cycling cells in the stem cell race. *Cell* **137** : 811-819, 2009
- 2) Bartlett PF : Pluripotential hemopoietic stem cells in adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **79** : 2722-2725, 1982
- 3) Körbling M, Estrov Z : Adult stem cells for tissue repair—a new therapeutic concept? *N Engl J Med* **349** : 570-582, 2003
- 4) Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K *et al* : Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* **26** : 101-106, 2008
- 5) Cheng H, Leblond CP : Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine I. Columnar cell. *Am J Anat* **141** : 461-479, 1974
- 6) Potten CS, Owen G, Booth D : Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *J Cell Sci* **115** : 2381-2388, 2002
- 7) Lessard J, Sauvageau G : Bmi-1 determines the proliferative capacity of normal and leukaemic stem cells. *Nature* **423** : 255-260, 2003
- 8) Sangiorgi E, Capecchi MR : Bmi1 is expressed *in vivo* in intestinal stem cells. *Nat Genet* **40** : 915-920, 2008
- 9) He XC, Yin T, Grindley JC *et al* : PTEN-deficient intestinal stem cells initiate intestinal polyposis. *Nat Genet* **39** : 189-198, 2007
- 10) Tumber T, Guasch G, Greco V *et al* : Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science* **303** : 359-363, 2004
- 11) He XC, Zhang J, Tong WG *et al* : BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt- β -catenin signaling. *Nat Genet* **36** : 1117-1121, 2004
- 12) He XC, Yin T, Grindley JC *et al* : PTEN-deficient intestinal stem cells initiate intestinal polyposis. *Nat Genet* **39** : 189-198, 2007
- 13) Korinek V, Barker N, Moerer P *et al* : Depletion of epithelial stem-cell compartments in the small intestine of mice lacking Tcf-4. *Nat Genet* **19** : 379-383, 1998
- 14) van de Wetering M, Sancho E, Verweij C *et al* : The β -catenin/TCF-4 complex imposes a crypt progenitor phenotype on colorectal cancer cells. *Cell* **111** : 241-250, 2002
- 15) Barker N, van Es JH, Kuipers J *et al* : Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature* **449** : 1003-1007, 2007
- 16) Haug JS, He XC, Grindley JC *et al* : N-cadherin expression level distinguishes reserved versus primed states of hematopoietic stem cells. *Cell Stem Cell* **2** : 367-379, 2008
- 17) Scoville DH, Sato T, He XC *et al* : Current view : intestinal stem cells and signaling. *Gastroenterology* **134** : 849-864, 2008
- 18) Pinto D, Gregorieff A, Begthel H *et al* : Canonical Wnt signals are essential for homeostasis of the intestinal epithelium. *Genes Dev* **17** : 1709-1713, 2003
- 19) Kim BM, Mao J, Taketo MM *et al* : Phases of canonical Wnt signaling during the development of mouse intestinal epithelium. *Gastroenterology* **133** : 529-538, 2007
- 20) Madison BB, Braunstein K, Kuizon E *et al* : Epithelial hedgehog signals pattern the intestinal crypt-villus axis. *Development* **132** : 279-289, 2005
- 21) Varnat F, Heggeler BB, Grisel P *et al* : PPAR β/δ regulates paneth cell differentiation via controlling the hedgehog signaling pathway. *Gastroenterology* **131** : 538-553, 2006
- 22) Radtke F, Clevers H : Self-renewal and cancer of the gut : two sides of a coin. *Science* **307** : 1904-1909, 2005
- 23) Fevr T, Robine S, Louvard D *et al* : Wnt/ β -catenin is essential for intestinal homeostasis and maintenance of intestinal stem cells. *Mol Cell Biol* **27** : 7551-7559, 2007
- 24) Xu Q, Mellitzer G, Robinson V *et al* : *In vivo* cell sorting in complementary segmental domains mediated by Eph receptors and ephrins. *Nature* **399** : 267-271, 1999
- 25) Battle E, Henderson JT, Begthel H *et al* : β -Catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* **111** : 251-

- 263, 2002
- 26) Wang Y, Giel-Moloney M, Rindi G *et al* : Enteroendocrine precursors differentiate independently of Wnt and form serotonin expressing adenomas in response to active β -catenin. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104** : 11328-11333, 2007
- 27) Mori-Akiyama Y, van den Born M, van Es JH *et al* : SOX9 is required for the differentiation of paneth cells in the intestinal epithelium. *Gastroenterology* **133** : 539-546, 2007
- 28) van Es JH, Clevers H : Notch and Wnt inhibitors as potential new drugs for intestinal neoplastic disease. *Trends Mol Med* **11** : 496-502, 2005
- 29) Jensen J, Pedersen EE, Galante P *et al* : Control of endodermal endocrine development by Hes-1. *Nat Genet* **24** : 36-44, 2000
- 30) Fre S, Huyghe M, Mourikis P *et al* : Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine. *Nature* **435** : 964-968, 2005
- 31) Yang Q, Bermingham NA, Finegold MJ *et al* : Requirement of *Math1* for secretory cell lineage commitment in the mouse intestine. *Science* **294** : 2155-2158, 2001
- 32) Haramis AP, Begthel H, van den Born M *et al* : De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science* **303** : 1684-1686, 2004
- 33) Auclair BA, Benoit YD, Rivard N *et al* : Bone morphogenetic protein signaling is essential for terminal differentiation of the intestinal secretory cell lineage. *Gastroenterology* **133** : 887-896, 2007
- 34) Vivanco I, Sawyers CL : The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* **2** : 489-501, 2002
- 35) Waite KA, Eng C : BMP2 exposure results in decreased PTEN protein degradation and increased PTEN levels. *Hum Mol Genet* **12** : 679-684, 2003
- 36) Brittan M, Wright NA : Gastrointestinal stem cells. *J Pathol* **197** : 492-509, 2002
- 37) Dekaney CM, Fong JJ, Rigby RJ *et al* : Expansion of intestinal stem cells associated with long-term adaptation following ileocecal resection in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **293** : G1013-G1022, 2007

ふじや・みきひろ

藤谷幹浩 旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

北海道生まれ。
専門は消化器内科。
研究テーマは炎症性腸疾患の基礎と臨床, 消化器疾患と腸内細菌。