

PRESS RELEASE

2026 年 8 月 26 日

理化学研究所
神戸大学

暗黒の細胞死エレボーススを制御する分子機構の解明

ー腸細胞内のヘムの量が細胞の生死を決めるー

概要

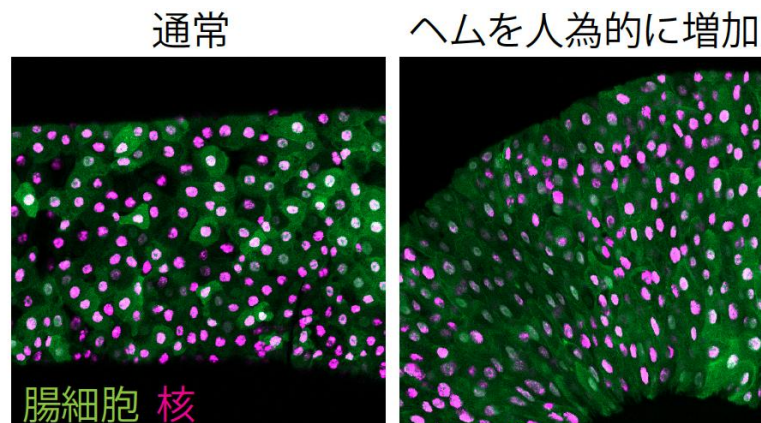
理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター動的恒常性研究チームのユ・サガンチームディレクター（神戸大学大学院医学系研究科客員准教授）、森川源大大学院生リサーチ・アソシエイト（神戸大学大学院医学研究科博士課程学生）らの共同研究グループは、ショウジョウバエ^[1]を用いて、古い腸細胞が新しい細胞に置き換わるときに起きる暗黒の細胞死エレボースス^[2]が、細胞内のヘム^[3]という鉄を含む分子により制御されていることを明らかにしました。

本研究成果は、臓器や組織の機能・形態の恒常性維持に重要な役割を担う細胞の新陳代謝の仕組みについて新たな知見をもたらすとともに、将来的にはがんなど異常細胞が蓄積する機構の解明にもつながる可能性があります。

さまざまな動物の腸では、細胞が日々置き換わることで腸の恒常性が維持されています。ショウジョウバエでは、古い腸細胞はエレボーススという細胞死で除去されます。エレボーススは、アポトーシス^[4]など他の細胞死とは異なる特徴を持つ細胞死であり、その制御機構はよく分かっていません。

今回、共同研究グループは、細胞内のヘムの減少がエレボーススを引き起こし、それにより腸細胞の新陳代謝が維持されることを発見しました。さらに、ヘムの増加によりエレボーススが抑制される過程では、シグナル伝達経路の一つである Dpp/BMP シグナル^[5]が関与していることも分かりました。これらの結果により、これまで未知だったエレボーススの制御機構の一端が明らかになりました。

本研究は、科学雑誌『*PLOS Biology*』オンライン版（8 月 19 日付）に掲載されました。



腸細胞のエレボースス（黒い細胞）を抑制するヘム

背景

動物の体には、古くなったり傷ついたりした細胞が死ぬことで、積極的にその細胞が取り除かれる仕組み（細胞死）があります。細胞死は、細胞の置き替わりを促進し、臓器の機能や形を維持する重要な役割を担います。また細胞死にはがん細胞を殺す役割もあり、アポトーシスなどの細胞死が起こりにくくなると、がん細胞が蓄積することが分かっています。

2022 年、ユチームディレクターらは、ショウジョウバエの腸でこれまで知られていなかった新しいタイプの細胞死を発見し、エレボース（暗黒の細胞死）と名付けました^{注 1)}。エレボースはショウジョウバエの腸細胞の新陳代謝を制御する中心的な仕組みであり、また哺乳類の脳でもエレボースが起きている可能性が示唆されています。

最近の研究では、ショウジョウバエの食餌に含まれる栄養が少ないと細胞内の流動性が低下し、エレボースが促進されて不要な腸細胞を減らすことが明らかになっています^{注 2)}。しかし依然として、エレボースを制御している分子機構は不明なままです。共同研究グループは今回、どのような分子機構によりエレボースが制御されるのか、その仕組みの解明に挑みました。

注 1) 2022 年 4 月 26 日プレスリリース「暗黒の細胞死の発見」

https://www.riken.jp/press/2022/20220426_2/

注 2) 2026 年 8 月 4 日プレスリリース「栄養の質ではなく、量を感じる腸細胞」

https://www.riken.jp/press/2026/20260804_2/

研究手法と成果

共同研究グループはまず、ショウジョウバエの腸から正常な腸細胞とエレボースを起こした細胞（エレボース細胞）を採取し、理研最先端研究プラットフォーム連携 (TRIP) 事業本部オミクス計算モデル開発チームの林哲太郎技師、二階堂愛チームディレクターらが開発した RamDA-seq 法^[6]というシングルセル RNA シーケンス^[6]で細胞ごとの遺伝子発現を網羅的に解析・比較しました。その結果、採取した正常細胞の中に、エレボース細胞に特徴的な遺伝子発現パターンを示す細胞が含まれていることが分かりました。これらは、今まさにエレボースを起こそうとしている細胞（エレボース前駆細胞）であると考えられます。そこで次に、エレボース前駆細胞で活性化している遺伝子を特定し、それらの阻害実験を実施しました。その結果、ヘムという鉄を含む分子を分解する酵素であるヘムオキシゲナーゼ^[7]の活性を阻害すると、エレボースが抑制されることが分かりました（図 1）。

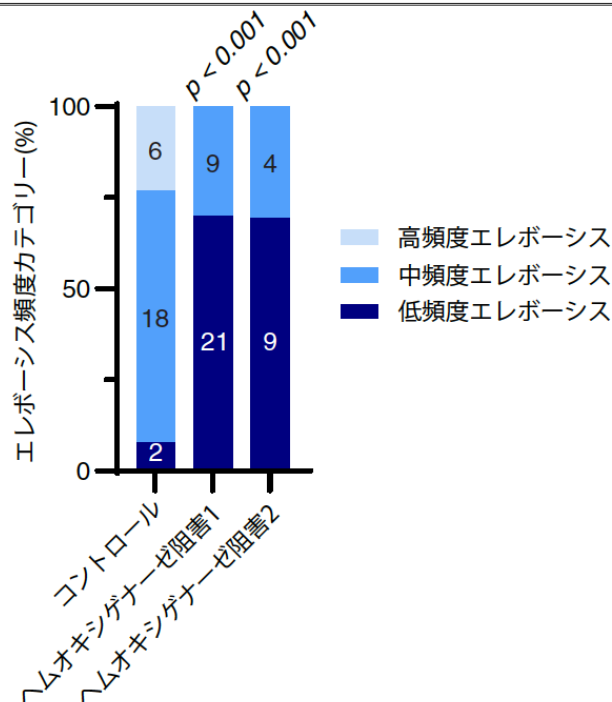


図1 細胞内ヘム増加によるエレボース抑制

顕微鏡観察により、視野内の細胞の何割がエレボースを生じたかを頻度（細胞がエレボースを起こしている割合）ごとに三つのカテゴリー（低頻度、中頻度、高頻度）に分けたグラフ。数字は観察例数を示す。ヘムオキシゲナーゼ遺伝子を独立した二つの手法で阻害したところ、コントロールに比べてエレボースが抑制される傾向が再現性よく認められた。p 値はフィッシャー検定による値で、統計的な有意差を評価する。

ヘムオキシゲナーゼの阻害は、ヘムの分解産物を減少させ、細胞内のヘムを増加させる効果があります。ヘムの分解産物の減少とヘムの増加のどちらがエレボースに影響しているかを調べるため、ヘムオキシゲナーゼの阻害ではなく、ヘムを細胞外に排出するタンパク質の阻害や、ヘムの前駆体を直接与える実験を行いました。これらはいずれもエレボースの頻度を低下させたことから、どのような方法を用いたとしても細胞内のヘムを増やすと、エレボースが減少するということが分かりました。逆に、ヘムを排出するタンパク質の量を増やすと、エレボースは増加しました。これらの結果は、ヘムそのものの増加と減少が、それぞれエレボースを抑制・誘導することを示します。

それでは、エレボースを起こした細胞ではヘムの量はどうなっているのでしょうか。生理的な条件下でのエレボース細胞と正常腸細胞でヘムを観察すると、エレボース細胞でヘムは確かに減少していました（図2）。また、エレボース前駆細胞では、ヘムオキシゲナーゼ遺伝子の発現が上昇していたことがシングルセル RNA シーケンスで判明しています。つまり、エレボース前駆細胞の段階でヘムオキシゲナーゼによりヘムが分解されて少なくなり、その結果、エレボースが起こるという機構が明らかになりました。

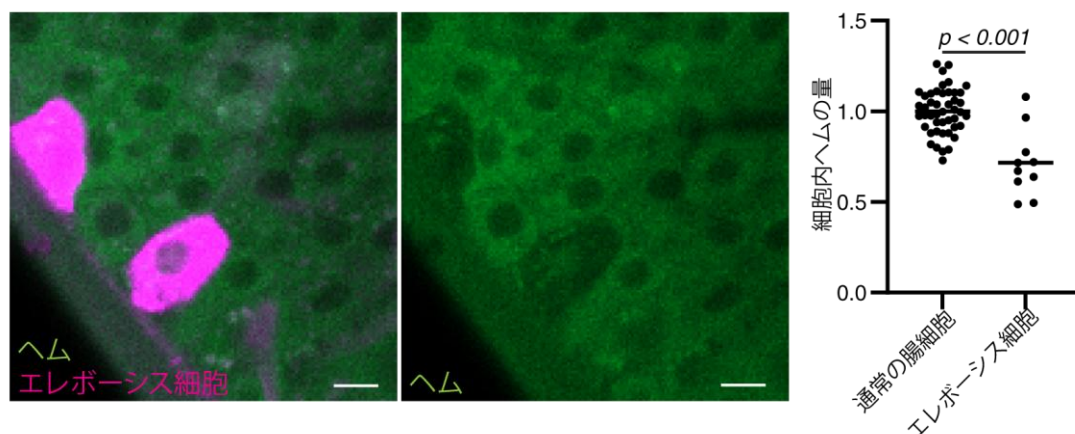


図2 エレボース細胞におけるヘムの量

左の顕微鏡像は、ヘムを緑色で、エレボース細胞をマゼンタで標識した細胞の蛍光観察。同一視野でヘムのみを観察すると、エレボース細胞では、周囲の腸細胞に比べてヘムの量が少ないことが分かる。右のグラフは、緑色蛍光の強さから細胞内ヘム量を比較定量したもの。縦軸の数値は任意単位。p値はt検定による値で、統計的な有意差を評価する。スケールバーは10マイクロメートル（ μm 、1 μm は100万分の1メートル）。

次に共同研究グループは、ヘムの増加でエレボースが抑制される分子メカニズムを調べました。細胞内のヘム量の増加によりエレボースが減少した腸の遺伝子発現をRNAシーケンス^[8]で調べ、正常な腸と比較したところ、エレボースが減少している腸ではDpp/BMPシグナルが活性化していました。実際に腸を観察すると、エレボースを起こしている細胞ではDpp/BMPシグナルの活性が低下していることが分かりました（図3）。

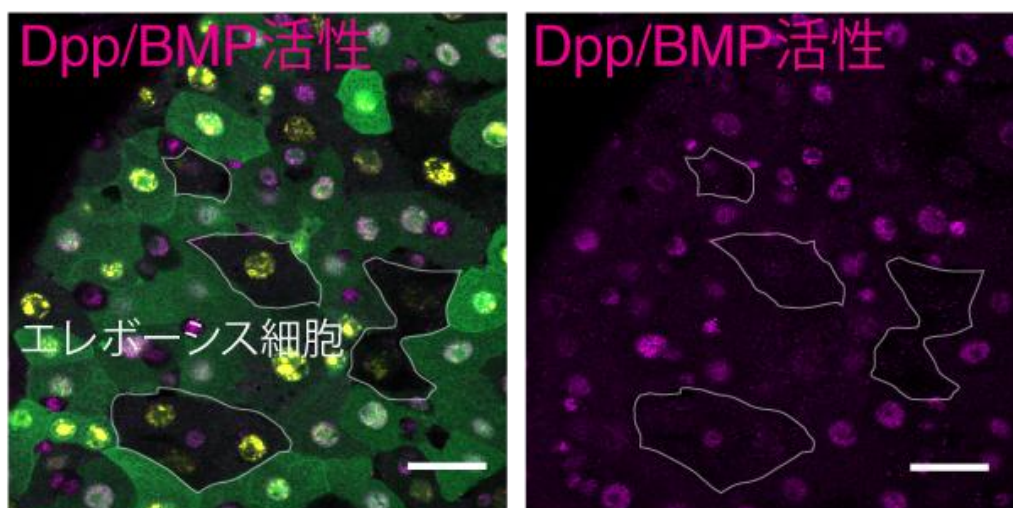


図3 エレボース細胞におけるDpp/BMPシグナル活性

腸細胞を緑色蛍光で標識すると、エレボース細胞は周囲の細胞よりも緑色が薄く見える（白い線で囲まれた細胞）。このとき、Dpp/BMPシグナルが活性化した細胞の核をマゼンタで標識すると、エレボース細胞でDpp/BMPシグナルが低下していることが分かる。スケールバーは25 μm 。

そこで、実験的に Dpp/BMP シグナルを腸で活性化させると、エレボースが減少し、逆に Dpp/BMP シグナルを抑制した腸ではエレボースが増加しました。これらの結果からは、Dpp/BMP シグナルがエレボースを制御する細胞内シグナリングであることが分かりました。さらに、ヘムを増加させた腸でも、Dpp/BMP シグナルを抑制すると減少していたエレボースが再び増加しました。これは、Dpp/BMP シグナルはヘム量の増加を下流に伝えることでエレボースを抑制することを示します。

最後に、エレボースを抑制すると、新たな細胞の増殖や腸全体の大きさはどう変化するのか調べました。細胞内のヘムを人為的に増やしエレボースを抑制した腸では、腸の面積（腸上皮の大きさ）や腸細胞の密度は変化していませんでしたが、分裂中の腸幹細胞^[9]の数は有意に減少していました（図 4）。つまり、エレボースが抑制されて取り除かれる腸細胞が減ると、幹細胞の増殖が抑制されて腸が大きくなり過ぎないようにする仕組みがあるのです。この観察結果は、エレボースと腸幹細胞の分裂制御に密接なつながりがあることを示します。

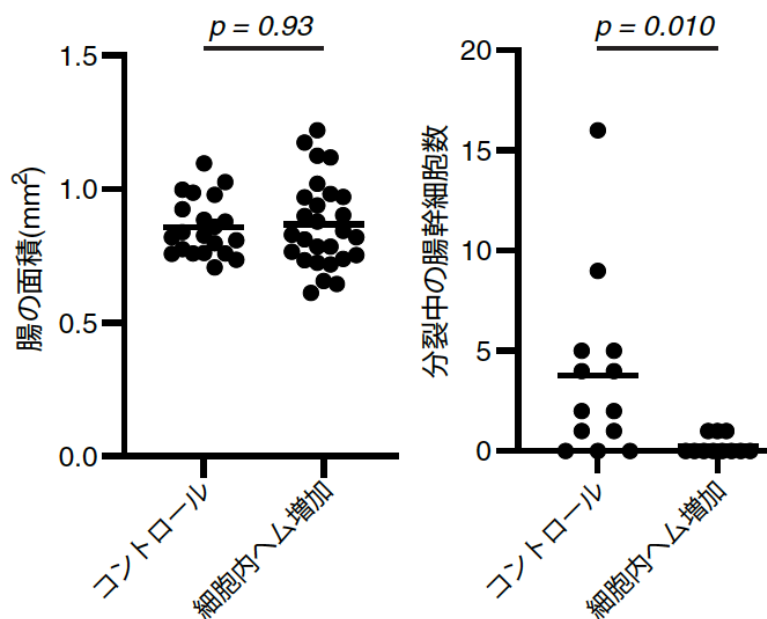


図 4 細胞内ヘム量の腸面積・腸幹細胞分裂への影響

細胞内ヘムを増加させエレボースを抑制しても腸の面積は変わらないが（左）、腸幹細胞の分裂は抑制される（右）。すなわち、腸の細胞死（エレボース）と腸幹細胞増殖のバランスが取れていることを示す。

以上の結果から、エレボース前駆細胞でヘムが分解され減少することがエレボースの引き金となり、腸細胞では Dpp/BMP シグナリングを介して細胞死が誘導されるとともに、腸幹細胞が分裂して細胞の置き代わりが促進されることが分かりました。エレボースは、腸細胞を更新すると同時に必要な数だけ新たな細胞をつくり出すことで、古い細胞の蓄積や腸の肥大・がん化を防ぐ重要な役割を果たしていると考えられます。

今後の期待

エレボースはユチームディレクターらが 2022 年に報告した現象ですが、今回初めて、エレボースを制御する分子や遺伝子を見いだすことができました。今後は、今回発見した分子を足掛かりにして、さらにエレボースの機構の解明が進むと期待されます。

特にヘムは、タンパク質に結合して酸素分子の運搬やエネルギー産生、遺伝子発現の調節などさまざまな細胞機能に関わる重要な分子ですが、細胞内シグナリングの制御にも関わっていることが今回の研究で明らかになりました。ヘム代謝や Dpp/BMP シグナリングはヒトにも存在する普遍的な分子機構であり、これらがヒトでも腸などの上皮細胞の置き換えりや、がんの抑制に働いているのかを明らかにすることがこれからの課題です。

論文情報

<タイトル>

Heme acts as a metabolic brake on erebosis in the *Drosophila* gut

<著者名>

Motohiro Morikawa, Tetsutaro Hayashi, Yuko Ikegawa, Tomomi Takano, Kazuya Wata, Hirohisa Kyogoku, Mariko Kuse, Mika Yoshimura, Hiroshi Nishida, Rahul Parit, Dao My Linh, Kanta Kawai, Tasuku Hirayama, Chun Wang Sy, Kan Etoh, Itoshi Nikaido, Sa Kan Yoo

<雑誌>

PLOS Biology

<DOI>

[10.1371/journal.pbio.3003942](https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3003942)

補足説明

[1] ショウジョウバエ

さまざまな研究分野でよく使用されるモデル生物であり、体長 2~3mm 前後の大きさで、飼育が容易であり、遺伝学的な解析に優れた特徴を持つ。

[2] エレボース

腸の細胞を新陳代謝させる分子機構として、ユチームディレクターらが 2022 年に報告した新しいタイプの細胞死。エレボースの名は、古代ギリシャ語で「暗闇」を意味する「エレボス」が由来。

[3] ヘム

環状の有機分子（ポルフィリン）の一種プロトポルフィリン IX の中央に鉄が挟み込まれた金属錯体で、赤血球中のヘモグロビンなどさまざまなヘム結合タンパク質（ヘムタンパク質）に結びついて働く補欠分子族。

[4] アポトーシス

不要になった細胞や傷ついた細胞が、自ら整然と死ぬ仕組み。アポトーシスが起これなくなると、がん細胞などの蓄積につながる。

[5] Dpp/BMP シグナル

細胞膜上の受容体への結合を介して細胞内にシグナルを伝達する経路の一つ。受容体に結合する分泌因子は動物種を超えて保存されており、ショウジョウバエでは Dpp、哺乳類では BMP と名付けられたため、しばしば Dpp/BMP シグナルと統合されて呼ばれている。Dpp/BMP シグナルは細胞内で生化学的な連続した酵素反応を形成し、組織の成長や恒常性維持に関与する。

[6] RamDA-seq 法、シングルセル RNA シーケンス

シングルセル RNA シーケンスは、細胞一つ一つで、どの遺伝子が働いているかを調べる技術。見た目が似た細胞の中から、性質や役割の異なる細胞を見つけることができる。RamDA-seq 法は、従来のシングルセル RNA シーケンスでは検出の難しかった非ポリ A 型 RNA も含めて、1 細胞内の RNA の全長を計測する「1 細胞完全長トータル RNA シーケンス法」。二階堂チームディレクターらが開発した^{注3)}。

注3) 2018年2月14日プレスリリース「1細胞から多種多様な RNA のふるまいを計測」

https://www.riken.jp/press/2018/20180214_1/

[7] ヘムオキシゲナーゼ

ヘムを分解する酵素。細胞内のヘムの量の調節に重要な役割を果たす。

[8] RNA シーケンス

目的の細胞集団や組織を対象に、ほぼ全ての遺伝子の発現パターンを網羅的に解析する技術。シングルセル RNA シーケンスに対して、バルク RNA シーケンスと呼ばれることもある。

[9] 腸幹細胞

消化管の上皮は外界から取り込んだ物質に常にさらされ、皮膚と同様に細胞の脱落と再生により維持されている。腸幹細胞は、増殖能と、腸を構成する細胞に分化する能力を併せ持つ成体幹細胞である。ショウジョウバエ成虫の腸組織は近年、哺乳類と同様に幹細胞で維持されることが分かってきた。

共同研究グループ

理化学研究所

生命機能科学研究センター 動的恒常性研究チーム

チームディレクター

ユ・サガン (Sa Kan Yoo、兪史幹)

(神戸大学 大学院医学系研究科 客員准教授)

大学院生リサーチ・アソシエイト 森川源大 (モリカワ・モトヒロ)

(神戸大学 大学院医学研究科 博士課程学生)

大学院生リサーチ・アソシエイト 綿 和也 (ワタ・カズヤ)

大学院生リサーチ・アソシエイト (研究当時)

池川優子 (イケガワ・ユウコ)

テクニカルスタッフ I

高野智美 (タカノ・トモミ)

大学院生リサーチ・アソシエイト（研究当時）

	西田 弘（ニシダ・ヒロシ）
国際プログラム・アソシエイト	ラフル・パリット（Rahul Parit）
国際プログラム・アソシエイト	ダオ・ミー・リン（Dao My Linh）
研修生（研究当時）	サイ・チュン・ワン（Sy Chun Wang）
最先端研究プラットフォーム連携（TRIP）事業本部	オミクス計算モデル開発チーム
チームディレクター	二階堂 愛（ニカイドウ・イトシ）
技師	林 哲太郎（ハヤシ・テツタロウ）
テクニカルスタッフⅠ	久世真理子（クセ・マリコ）
専門技術員	芳村美佳（ヨシムラ・ミカ）

神戸大学 大学院農学研究科

准教授 京極博久（キョウゴク・ヒロヒサ）

岐阜薬科大学 大学院薬学研究科 ケミカルバイオロジー研究室

教授 平山 祐（ヒラヤマ・タスク）

博士課程大学院生 河合寛太（カワイ・カンタ）

九州大学 大学院医学研究院

助教 衛藤 貫（エトウ・カン）

研究支援

本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業「エレボースを切り口とした腸恒常性維持機構の解明（研究代表者：兪史幹、JPMJFR216F）」、同戦略的創造研究推進事業 CREST「ゲノムレジリエンス破綻の理解と未来予測（研究代表者：二階堂愛、JPMJCR21N6）」による支援を受けて行われました。
