

## シンポジウム 1-2

Paneth 細胞が担う腸内細菌叢の形成からみた  
疾患リスク上昇メカニズムの理解Understanding mechanisms of disease development via disrupted Paneth  
cell development involving maturation and formation of intestinal  
microbiota in early life stage

○中村公則, 綾部時芳

北海道大学大学院 先端生命科学研究院 生命機能科学部門・細胞生物科学分野 自然免疫研究室

Kiminori Nakamura, Tokiyoshi Ayabe

Innate Immunity Laboratory, Department of Cell Biological Science,

Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University

現在, 多くの疫学研究や基礎研究より, 肥満や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) など生活習慣病をはじめ, アレルギー, 発達障害などを含む非感染性疾患の発症素因が, 可塑性に富む早期ライフステージに曝露される多様な環境要因を介して誘導されることが知られてきている。これらの疾病の多くに慢性炎症が関与するとされ, さらに腸内環境と免疫システムの破綻が背景にあることが理解されてきている。近年, 早期ライフステージにおける環境要因が与える影響として, 母子間で伝達される腸内細菌叢の形成が注目されている。子の腸内細菌叢は, 母親の常在細菌叢を第一の源として引き継がれることが知られているが, その形成と定着に関与する宿主側における選択と排除のメカニズムは未だ不明である。

微生物に対する宿主応答は, 侵入してきた微生物を処理する免疫系のはたらきの早さ, 強さと選択性に依存しており, なかでも自然免疫系は, 宿主による微生物認識を契機として抗菌ペプチドをはじめとする急性抗微生物免疫応答が発動し, 獲得免疫の誘導へとつなげていく。小腸上皮細胞の一系統である Paneth 細胞は, 細菌刺激の応答により抗菌ペプチド  $\alpha$  ディフェンシンを分泌し病原体を直接的に死滅させることで, 自然免疫の主要な役割を担っている。私たちはこれまでに, Paneth 細胞  $\alpha$  ディフェンシンは病原体と日和見的に病原性を持つ常在菌に対し強い殺菌活性を示す一方, 常在菌であるビフィズス菌や乳酸菌などには殺菌活性を示さず, 宿主に有益な選択的殺菌活性により腸内細菌叢を制御する重要な因子であることを明らかにした。また, クローン病モデルマウスの発症早期から, Paneth 細胞の小胞体ストレスによる異常構造  $\alpha$  ディフェンシン分泌が腸内細菌叢の破綻 (dysbiosis) を誘導し, クローン病の病態進行に関与することを示した。さらに, 移植片対宿主病マウスモデルにおいて「Paneth 細胞  $\alpha$  ディフェンシン異常  $\rightarrow$  dysbiosis  $\rightarrow$  疾患」という軸を実証し,  $\alpha$  ディフェンシンのレスキューによる新たな治療戦略を示している。無菌マウスでは, Paneth 細胞数の減少と顆粒形態の発達不全を呈し, また, 高脂肪食摂取の母から生まれた子マウスでは, Paneth 細胞の発達不全をともなう  $\alpha$  ディフェンシン分泌量低下と腸内細菌叢多様性低下の有意な相関を認めた。以上より, 早期ライフステージにおける Paneth 細胞の発達が, 腸内細菌叢の成熟・形成に大きく関与し, その破綻が将来の疾患リスクを形成する要因となる可能性が考えられる。

本発表では, Paneth 細胞による腸内細菌叢と宿主との共生機構の解明と, それを標的とした疾患の予防, 治療に直結する新規先制医療シーズ創出への取り組みについて紹介する。