

シンポジウム 2-2

Paneth 細胞と腸内細菌のクロストークからみた疾病

Paneth cell and enteric microbiota interactions in health and disease

○綾部時芳, 櫻木直也, 中村公則

北海道大学大学院先端生命科学研究所細胞生物科学分野

Tokiyoshi Ayabe, Naoya Sakuragi, Kiminori Nakamura

Department of Cell Biological Science, Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University

腸では病原体をすばやく排除する自然免疫がはたらき、同時に、腸内細菌叢を構成する常在菌と共生することで腸内環境の恒常性を維持している。近年、腸内細菌叢の異常“dysbiosis”と炎症性腸疾患や生活習慣病など様々な疾病との関与が報告されているが、そのメカニズムの詳細は未だ明らかでない。小腸陰窩の基底部に位置する Paneth 細胞は、細菌やコリン作動性刺激などに反応して細胞内顆粒にある抗菌ペプチド α ディフェンシン (α -defensin: ヒト HD5, マウス cryptdin) を陰窩内腔に分泌し、腸内自然免疫に貢献している。われわれは、cryptdin (Crp) が病原菌を強く殺菌する一方、常在菌にはほとんど殺菌活性を示さず、その選択的殺菌活性によって腸内細菌叢を制御する可能性を示した (Masuda K et al., J Innate Immun 2011)。今回、 α ディフェンシンと dysbiosis および疾病の関係について、肥満、クローン病マウスモデルを用いた解析を中心に報告する。

われわれが樹立した Crp sandwich ELISA (Nakamura K et al., Anal Biochem 2013) および western blot 法を用いて糞便中の Crp を定量したところ、腸炎モデル IL10 欠損マウスで Crp 分泌量が有意に低下していた。一方、SAMP1/YitFc マウスでは、炎症の進展に伴ってエオジン好性顆粒を持つ分化異常を伴う細胞が増加し、筋層肥厚と相関を認めた。Paneth 細胞は小胞体ストレスやオートファジーに関連するクローン病感受性遺伝子が集積する場であり、Crp 異常および dysbiosis との関係が示唆された。また、急性移植片対宿主病マウスでは Paneth 細胞 α ディフェンシンが消失し (Eriguchi Y et al., Blood 2012)、dysbiosis を生じることをメタゲノム解析によって明らかにした。さらに、高脂肪飼料 (脂肪 52.1%) と標準飼料 (脂肪 15.6%) を与えた C57BL/6 マウスについて、経時的に体重、体脂肪率および糞便中の Crp 量を比較解析したところ、10 週において高脂肪食摂取群で有意に体重が増加した。この時、高脂肪食群では標準食群と比べて Crp 分泌量が著しく減少し、腸内細菌で *Firmicutes* の割合が増加、*Bacteroidetes* が減少していた。さらに、高脂肪食による肥満マウスでは、体重が重いほど糞便中の Crp が低下した。これらの結果より、 α ディフェンシンの異常が dysbiosis を引き起こすことで様々な疾病の発症や病態に関与することが示唆される。寄生体である腸内細菌叢と、宿主の Paneth 細胞が担う自然免疫の“腸内環境”形成における意義について論じる。