

# Paneth 細胞・ $\alpha$ ディフェンシンによる 自然免疫機能を介した腸内細菌叢制御

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  
中村 公則

腸には莫大な数の共生菌が腸内細菌叢を形成し、腸内環境を保つことで生体恒常性維持に関与している。近年、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) と肥満症などの生活習慣病、炎症性腸疾患、精神疾患など様々な疾病との関係が報告されている。腸内細菌叢に影響を及ぼす因子として食事などの生活習慣や加齢などの様々な因子が知られてきているが、その制御メカニズムは未だほとんど不明である。小腸上皮細胞の一系統である Paneth 細胞は、細菌刺激など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、 $\alpha$  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構造異常を伴う  $\alpha$  ディフェンシンの分泌が dysbiosis を誘導し、病態進行に関与することを示した。さらに、加齢に伴う免疫老化における  $\alpha$  ディフェンシン分泌量低下を介した腸内細菌叢破綻の関与を明らかにするとともに、移植片対宿主病、およびうつ病モデルにおいて「Paneth 細胞  $\alpha$  ディフェンシン異常→腸内細菌叢破綻→菌代謝物異常→疾患」という軸をはじめて実証し、 $\alpha$  ディフェンシンのレスキューによる新たな疾患の予防および治療戦略を示した。

以上より、 $\alpha$  ディフェンシンが、腸内細菌叢の形成に大きく関与し、その破綻が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・ $\alpha$  ディフェンシン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。