



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Dynamics and mechanisms of Paneth cell granule secretory responses in intestinal mucosal immunity [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	横井, 友樹
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第13948号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78111
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_YOKOI_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(生命科学) 氏 名 横 井 友 樹

審査担当者	主査	教 授	綾 部 時 芳
	副査	教 授	芳 賀 永
	副査	准教授	上 原 亮 太
	副査	准教授	中 村 公 則

学 位 論 文 題 名

Dynamics and mechanisms of Paneth cell granule secretory responses in intestinal mucosal immunity
(腸管粘膜免疫における Paneth 細胞顆粒分泌応答の動態とメカニズム)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

腸管の内腔は常に食物や病原菌および常在細菌などの外来性抗原に曝されており、腸上皮細胞、免疫細胞などから構成される腸管粘膜免疫がこれら多彩な抗原の適切な排除と共生を制御することで、生体恒常性を維持している。近年、この宿主による腸内細菌をはじめとする外来抗原の排除と共生の制御機構の破綻が生活習慣病、がん、精神疾患をはじめとする様々な疾病と関連することが報告されている。小腸上皮細胞の一系統である Paneth 細胞は、細胞内顆粒中に含む α ディフェンシン (α -defensin) を分泌し、分泌された α ディフェンシンは病原菌や日和見菌に対して強力な殺菌活性を示す一方、宿主に有益な共生菌は生かすことで腸内細菌叢を制御していることが報告されている。また、Paneth 細胞の分泌機能異常が感染症のみならず、炎症性腸疾患や肥満症さらには移植片対宿主病などの疾病と関与することが知られている。以上より、Paneth 細胞は顆粒を分泌することで、腸管粘膜免疫における排除と共生のバランス制御を介して生体恒常性維持に重要な役割を担っていると考えられている。

しかしながら、これまで Paneth 細胞分泌応答を生体外で解析するための評価系が存在しなかったため、リガンドセンシングから顆粒分泌に至る Paneth 細胞における分泌応答メカニズムは全くわかっていなかった。すなわち、Paneth 細胞が細菌刺激等によって α -defensin を分泌することが最初に報告された 2000 年以来これまで、分泌応答メカニズムについては刺激因子および受容体、細胞内情報伝達経路等を含めて不明であり、Paneth 細胞の分泌機能の重要性を鑑みて長く解明が待たれていた。

本論文は、陰窩様構造と絨毛様構造および閉鎖された内腔を有する小腸上皮細胞の三次元 *ex vivo* 培養系であるエンテロイド(enteroid)とマイクロインジェクション (microinjection) 法を用いて、共焦点レーザー顕微鏡の time-lapse 観察により Paneth 細胞の顆粒分泌応答を可視化し、定量法をはじめて確立した。また、この確立した系を用いて、神経伝達因子およびリポポリサッカライド (LPS) 刺激の加わる方向の違い (基底膜側または内腔側) による Paneth 細胞の顆粒分泌応答の選択性をはじめて明らかにした。加えて、Paneth 細胞におけるコリン作動性刺激の受容体および細胞内情報伝達経路をはじめて明らかにし、カルシウム動態が深く関与する顆粒分泌メカニズムの詳細を提示した。さらに、一度分泌した Paneth 細胞の顆粒が再形成されること、再形成された顆粒は第二の刺激に対しても分泌応答できることを示し、腸管自然免疫、腸上皮再生・分化および腸内細菌との共生における Paneth 細胞の重要性を明らかにした。これにより、Paneth 細胞が様々な腸内環境を認識してダイナミックに機能している可能性を示した。本論文によって、

これまで長くディベートが続いていた Paneth 細胞の顆粒分泌応答性という大きな課題に最終的な回答を与え、決着を付けることができたことは特筆すべき成果の一つである。

本論文は、Paneth 細胞を介した排除と共生による腸管粘膜免疫の恒常性維持機構に重要な新たな知見を加えたものであり、生活習慣病や炎症性腸疾患をはじめとする腸内細菌叢の破綻が関与する様々な疾患の新規予防法や治療法開発に大きく貢献することが期待される。腸内環境の恒常性維持における Paneth 細胞の重要性を示すとともに、Paneth 細胞の機能異常が様々な疾患の病態に関与するメカニズムに迫り、さらに全く新しい腸管機能の可能性を見出したものであり、自然免疫が担う生体恒常性維持機構の理解に対し貢献するところ極めて大である。以上の理由より、著者は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格を有するものと認める。