



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Function of α -Defensin, Paneth cell-secreted Antimicrobial Peptide, as a Regulator of Intestinal Ecological System under Psychological Stress [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鈴木, 康介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第14663号
Issue Date	2021-09-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83597
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kosuke_Suzuki_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 鈴 木 康 介

審査担当者	主査	教 授 綾 部 時 芳
	副査	教 授 芳 賀 永
	副査	教 授 相 沢 智 康
	副査	准教授 中 村 公 則

学 位 論 文 題 名

Study on the Function of α -Defensin, Paneth cell-secreted Antimicrobial Peptide, as a Regulator of Intestinal Ecological System under Psychological Stress
(心理ストレス下における腸内エコロジーシステム制御因子としての Paneth 細胞分泌抗菌ペプチドである α -defensin 機能に関する研究)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

ヒトの腸管内腔には 1×10^{14} 個ほどの細菌が生息し、宿主と調和して正常な腸内細菌叢を形成し、腸管の恒常性維持に貢献することが知られている。小腸陰窩に存在する Paneth 細胞が分泌する α -defensin は自然免疫の主要なエフェクターであり、病原体を排除する一方で多くの常在菌とは共生することで、腸内細菌叢やその代謝物を制御して腸管恒常性維持に貢献している。また、 α -defensin の分泌異常による腸内細菌叢の破綻 (dysbiosis) が様々な疾患に関与することが報告されている。

うつ病は世界的に大きな社会的損失をもたらす重篤な疾患であり、その発症にはモノアミン系神経伝達物質の減少をはじめとした複数の因子が関与しており、中でも、心理的ストレスは重要な因子と考えられている。近年、心理的ストレスは dysbiosis とそれに伴う腸内代謝物の恒常性破綻を引き起こし、うつ病の発症や増悪に寄与していることが報告されている。

しかしながら、心理的ストレスによる腸内エコロジーシステム破綻のメカニズムは未だ解明されておらず、さらに、うつ病を生じる心理的ストレスによる dysbiosis や腸内代謝物の構成異常と、Paneth 細胞が分泌する α -defensin の関係については全く不明である。

本論文は、慢性的社会敗北ストレス (Chronic Social Defeat Stress; CSDS) モデルを用いて、社会性を評価するために行動解析(ICR マウスとの Interaction time 等)を行い、CSDS 負荷がマウスの Interaction time を減少させ、特徴的な社会性の減少をまず確認した。腸内への α -defensin 分泌を評価するためにマウス α -defensin である Cryptdin-1 (Crp1) を sandwich ELISA 法で測定したところ、糞便中 Crp1 量はストレス負荷 9 日および 14 日目有意に減少した。また、ストレス負荷 14 日目において Paneth 細胞数と Crp1 顆粒面積の有意な減少が認められ、CSDS 負荷は Paneth 細胞の減少により α -defensin 分泌を低下させることを明らかにした。さらに、CSDS モデルにマウス α -defensin である Cryptdin-4 (Crp4) を経口投与し、naïve 群、CSDS 群、CSDS+Crp4 投与群 (Crp4 群) の 3 群間で糞便の腸内細菌叢解析および腸内メタボローム解析を行った。腸内細菌叢の β 多様性は、naïve 群と CSDS 群の間で有意に異なっていたが、naïve 群と Crp4 群の間では変わりなかった。また、ストレス負荷前後で各群の腸内細菌叢を比較すると、CSDS 群で特徴的にみられた

Bacteroidetes、Firmicutes、Deferribacteres の占有率異常が Crp4 投与によって回復した。さらに、 α -defensin 量と腸内細菌叢の間に有意な正の相関を示す菌と負の相関を示す菌をそれぞれ認めた。すなわち、CSDS 負荷に起因する α -defensin 分泌低下によって dysbiosis が生じ、Crp4 投与で腸内細菌叢が naïve 群に近づいた。最後に、メタボローム解析で同定された 322 種類の腸内代謝物と α -defensin の相関解析を行ったところ、アミノ酸やビタミン類を含む 39 種類の代謝物が α -defensin と有意な正または負の相関を認めた。また、22 種類の代謝物は α -defensin と相関のあった腸内細菌の少なくとも一つと有意な正または負の相関を認め、そのうち pyridoxamine、pyridoxamine-5 phosphate、 β -alanine などは CSDS 群と比べて Crp4 群で増加した。以上より、CSDS 負荷による α -defensin 分泌低下は dysbiosis を介して腸内代謝物異常を引き起こし、 α -defensin 投与により一部は正常まで回復することが示された。

本論文はうつ病モデルである CSDS モデルを用いた解析により、心理ストレスによる dysbiosis およびそれに伴う腸内代謝物の構成異常が α -defensin 低下に起因することを α -defensin レスキュー実験を行ってはじめて明らかにした。腸内エコロジシステムの破綻と脳腸相関という視点からうつ病発症メカニズムの解明に寄与し、さらには、その予防や治療ターゲットの発見につながる新しい治療戦略の可能性を見出したものであり、うつ病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。