

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07275

研究課題名(和文) 幹細胞制御におけるニッチ細胞の糖鎖多様性に関する研究

研究課題名(英文) Significance of glycan diversity of cKit-labeled niche cells in homeostasis of colon epithelium

研究代表者

菅原 大介 (Sugahara, Daisuke)

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：00390766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腸管上皮の恒常性を維持する機構の解明は、全身の健康維持と疾病の理解につながる重要な課題である。大腸陰窩のcKit陽性細胞はニッチ細胞として幹細胞を制御するが、その性質や恒常性を維持する機構における役割には不明な点が多い。本研究では、免疫組織化学的手法を中心としたマウス大腸の解析から、糖鎖発現の異なる2種類のcKit陽性細胞が、幹細胞を中心とする恒常性維持の機構や、上皮の再生においてどのような役割を果たすのか、また、どのような特性の違いを有するのか検討した。大腸近位-遠位軸に沿ったcKit陽性細胞による幹細胞制御の違い、また、陰窩中央～上部の杯細胞とのムチン産生細胞としての違いを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

cKit陽性細胞の糖鎖発現への着目から、その組織学的特徴と、上皮の恒常性維持に寄与する多様な機能が明らかになった。幹細胞制御のみならず、ムチン産生においても特有の機能を有した。その細胞状態と役割は、近位-遠位軸に沿った大腸の部位や再生過程など腸管の状況に応じて調整されることも示した。大腸上皮の細胞構築を理解する上で新たな知見であると同時に、恒常性を維持する精緻な機構の一端を解明した。腸管内腔を覆うムチン層、特にその付加糖鎖の異常は腸疾患と関連が深い。cKit陽性細胞の不具合は、ムチン産生と幹細胞制御、両方の異常を介し腸疾患と関連する可能性が高く、病因・病態を理解する上で重要な細胞を見出した。

研究成果の概要(英文)：Elucidation of the mechanism to maintain the homeostasis of the intestinal epithelium is an important issue that leads to the understanding of intestinal diseases. cKit+ cells at the base of colonic crypts are known as niche cells that regulate stem cells. However, their cellular property and particular role in the mechanism are largely unveiled. Here, our immunohistochemical analysis of the mouse colon clarified differences in stem cell regulation by cKit+ cells along the proximal-distal axis of the colon. We also showed that cKit+ cells are mucin-producing cells with different properties from goblet cells in the middle to upper crypt. They secreted mucins with a particular glycan, which are highly likely to contribute to the maintenance and regeneration of the epithelium. These results raised the novel possibility that a defect in cKit+ cells is deeply involved in intestinal diseases in terms of mucin production (especially regulating glycosylation) as well as stem cell regulation.

研究分野：解剖学

キーワード：ニッチ細胞 ムチン 糖鎖 腸管上皮 免疫組織化学染色 レクチン

1. 研究開始当初の背景

生涯にわたり腸管上皮を適切に維持する機構の解明は、健康維持と疾病の理解、そして治療に結びつく重要な課題である。腸管上皮は外界と体内を隔てる薄い「壁」であり、様々な要因により日々、傷害を受ける。しかし、腸管は生涯にわたり正常な上皮を再生し続ける。一方、炎症性腸疾患や大腸癌などの疾病には、その再生機構の破綻が深く関与すると考えられる。

腸管の上皮細胞は、幹細胞が増殖・分化することで維持される。傷害された上皮が適切に再生し、恒常性を維持するため、腸管上皮には2種類の幹細胞が存在するとされた(Kelly SY, *PNAS*, 2011; Asfaha S, *Cell Stem Cell*, 2015)。生理状態におけるLgr5+幹細胞と、reserve stem cellとも呼ばれ、再生過程にはたらくバックアップ幹細胞である。生理状態と再生過程では、それぞれ一方の幹細胞のみが活性化される。しかし、このような性質の異なる2種類の幹細胞がどのように制御されるか、その機構は多く未解明である。

幹細胞近傍の微小環境(ニッチ)に存在するニッチ細胞は、幹細胞の分裂増殖を決定するなど、幹細胞を含めた腸管上皮の恒常性を維持する上での「司令塔」である(Greco V, *Development*, 2010; Crane M, *Nat Rev Immunol*, 2017)。ニッチ細胞がどのように幹細胞を制御するか、また、どのような役割を担うかという理解は、腸管の恒常性を維持する機構の解明に不可欠である。

大腸陰窩に観察されるcKit/CD117陽性上皮細胞(cKit+細胞)はニッチ細胞であると報告されたが、その性質・役割には不明な点が多い。本研究代表者は、マウス大腸におけるcKit+細胞は特定のフコシル化糖鎖の発現の有無により2種類に分けられることを明らかにした(Sugahara D, *Glycobiology*, 2017)。糖鎖の違いは、それを発現する細胞の状態や機能の違いを反映する。例えば、SSEA-3、TRA-1-60抗体が結合する糖鎖は、未分化なiPS/ES細胞のみが発現する。また、腫瘍細胞に発現する糖鎖は、その転移と機能的に深く関係する(Hakomori S, *PNAS*, 2002)。同様に、糖鎖発現の異なるcKit+細胞には、ニッチ細胞としての状態の違いや、その役割の違いがあることが予想されたが、未検討だった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、糖鎖発現が異なる2種類のcKit+細胞が、幹細胞を中心とする恒常性維持の機構においてどのような役割を果たすのか、またどのような特性・特徴の違いを有するのか、明らかにすることである。

3. 研究の方法

傷害された大腸上皮が再生する過程では中心となる幹細胞がダイナミックに変化するとされる。生理条件下と再生過程において、糖鎖の異なる2種類のcKit+細胞(ニッチ細胞)がどのように幹細胞を制御するのか、その違いを見出すため免疫組織化学的手法を中心とした解析により検討した。

(1) 生理条件下におけるcKit+細胞の分布、特徴の検討

Lgr5+幹細胞の分布は、大腸の部位(近位-遠位軸方向)によって異なる(King JB, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012)。しかし、それを制御するニッチ細胞の分布の違いは不明である。大腸の部位ごとの幹細胞制御の違いを明らかにするため、cKit+細胞の分布や幹細胞制御に関連する分子の発現を検討した。C57BL/6JcIマウス(、7週令)から採取した大腸を4% paraformaldehydeで固定した後、凍結切片を調製した。

(2) 大腸上皮の再生過程における幹細胞制御様式の検討

生理状態と上皮再生過程では異なる性質の幹細胞を制御するために、異なるニッチ細胞が存在する可能性を検討した。傍分泌や接着による制御シグナル授受のため、ニッチ細胞は制御する幹細胞と隣接する。再生過程における幹細胞の制御には不明な点が多いが、このような性質に着目し、再生過程における各細胞の分布を検討した。C57BL/6JcIマウス(、7週令)に2%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)水溶液を4日間自由飲水投与し、急性腸炎を誘導した。DSS投与中止後1、4、13、25日目の大腸上皮を再生過程のモデルとして検討に用いた。

(3) cKit+細胞のムチン産生細胞としての特徴の解析

当初の計画に加え、cKit+細胞のムチン産生細胞としての特徴も検討した。大腸内腔表面を覆うムチンは、微生物が組織内へ侵入することを防ぐバリアとして機能する。また、ムチンはその糖鎖修飾を近位-遠位軸方向に変化させることで腸内細菌叢の形成にも寄与する。特にムチンの糖鎖部分の異常は炎症性腸疾患と深く関連する。陰窩中・上部の杯細胞と同様に、cKit+細胞もMuc2を産生することから、cKit+細胞の異常はムチンの異常を介し、腸内細菌制御の破綻につながる事が考えられた。そこでcKit+細胞のムチン産生細胞としての特徴を明らかにするため、そのムチンタンパク質および糖鎖の発現分布を検討し、陰窩中・上部の杯細胞と比較した。

cKit+細胞に特徴的な糖鎖が付加されたタンパク質は以下のように同定した。大腸上皮からタンパク質を抽出し、レクチンが結合した磁気ビーズを用いて目的タンパク質を捕集した。質量分

析装置を利用し、捕集したタンパク質を同定した。次に組織切片上で特定の糖鎖が付加された目的の糖タンパク質を検出するため、*in situ* Proximity Ligation Assay (PLA) (Fredriksson S, *Nat Biotech*, 2002) を利用した。検出には Duolink *In Situ* PLA Probe および同検出試薬 (シグマアルドリッチ) を用いた。2つのプローブ (レクチンと目的タンパク質に対する抗体) が同一分子に結合した場合のみ特異的なシグナルを生じる。共焦点蛍光顕微鏡を用いてシグナルを検出し、特定の糖鎖が付加された目的タンパク質の分布を検討した。

4. 研究成果

(1) 生理条件下における大腸 cKit+細胞の特徴

生理条件下の cKit+細胞の分布や、幹細胞制御に関連する分子の発現を近位-遠位軸に沿って免疫組織化学的手法により解析し、以下の結果を得た。

大腸の近位-遠位軸に沿った cKit+細胞の分布変化

ニッチ細胞である cKit+細胞の陰窩における分布を大腸の近位側と遠位側で比較した。遠位側における cKit+細胞は、近位側に比べ少なかった。遠位側では、陰窩を構成する上皮細胞の総数に対し cKit+細胞の割合は少なく、陰窩底部にのみ分布した。一方、近位側の陰窩ほど cKit+細胞が観察される頻度が高く、虫垂直後では陰窩の高さ 4/5 程度まで cKit+細胞が観察された。

大腸の近位-遠位軸に沿った、cKit+細胞における幹細胞制御関連分子の発現

大腸の部位による cKit+細胞の機能的な違いおよび、cKit+細胞に特徴的な糖鎖 (BC2LCN レクチンが認識するフコシル化糖鎖; BC2LCN+糖鎖) の発現とニッチ細胞としての機能との関連を明らかにするため、cKit+細胞における同糖鎖と、幹細胞制御に関連する分子の発現を解析した。

まず、cKit+細胞による幹細胞制御の様式が近位-遠位軸方向に異なるか検討するために、Delta-like protein 1 (Dl1) と Delta-like protein 4 (Dl4) の発現分布を検討した。ともに Notch リガンドとして幹細胞制御における重要なシグナルを伝達する分子である (Pellegrinet L, *Gastroenterology*, 2011)。Dl1 は大腸の部位に依らず、cKit+細胞における発現が観察された。一方、cKit+細胞における Dl4 の発現は近位側で観察されたが、遠位側では観察されなかった。また、Dl1 と Dl4 の発現を制御する転写因子である Atonal homolog-1 (Atoh-1) に着目したところ、cKit+細胞は Atoh-1 を発現する細胞であることが分かった。以上のように cKit+細胞では大腸の部位により幹細胞の制御因子の発現が異なった。そのニッチ細胞としての機能的差異の一端が明らかになった。また、cKit+細胞のうち、BC2LCN を発現する細胞 (BC2LCN+細胞) と BC2LCN を発現しない細胞 (BC2LCN - 細胞) の違いを検討したが、Dl1、Dl4、Atoh-1 の発現の有無に関して差異は見出されなかった。

次に大腸上皮に発現が報告される分子に関して BC2LCN+細胞と BC2LCN - 細胞における発現の違いを検討した。その結果、BC2LCN+細胞は高頻度に Sox9 陽性であることがわかった。Sox9 は未分化・低分化な上皮細胞にも発現する。しかし、cKit+細胞は増殖マーカー Ki67 陰性であることから、成熟した上皮細胞であり、活発に分裂する未分化な細胞とは区別された。Sox9 はニッチ細胞への分化成熟に関与することが知られ、幹細胞からニッチ細胞への分化に先立ち、発現が上昇する (Bastide P, *J Cell Biology*, 2007; Mori-Akiyama Y, *Gastroenterology*, 2007)。BC2LCN - 細胞は、BC2LCN+細胞に比べ低分化であり、分化に伴い特定の糖鎖の発現が上昇すると考えられた。ニッチ細胞への分化の異常の指標ともなることが予想された。

cKit+細胞のムチン産生細胞としての特徴と、大腸の近位-遠位軸に沿った変化

Muc2 はムチン産生細胞 (杯細胞) のマーカーである。cKit+細胞のうち、Muc2 を発現する細胞は、遠位側では少数であることを報告した (Sugahara D, *Glycobiology*, 2017)。本研究において近位側と比較したところ、近位側ほど Muc2 を発現する cKit+細胞は多いことが明らかになった。また、ある1つの陰窩において Muc2 を発現する「杯細胞」は、cKit の発現の有無により、陰窩下部の cKit+細胞と、陰窩中央・上部の cKit - 細胞の2種類に分けられることがわかった。

cKit+細胞と cKit - 杯細胞が各陰窩において占める割合を観察した。近位側では Muc2 を発現するムチン産生細胞の約 90% が cKit+細胞であった。大腸中央部では遠位側に向けてその比率が低下していき、遠位側 1/4 程度以降から cKit+細胞は陰窩あたり数個とごく少数となった。あわせて遠位側の cKit+細胞ではレクチンの反応性が消失し、Muc2 を含む細胞内分泌顆粒の大きさも減少した。一部では抗 Muc2 抗体の反応も消失した。さらに、cKit - 杯細胞は cKit に加えて Dl1、Dl4、Atoh-1 を発現せず、cKit+細胞と異なる性質を有することが明らかになった。

小括

生理条件下、近位-遠位軸に沿った cKit+細胞の分布とその幹細胞制御の違いを明らかにした。本研究の目的の1つであった BC2LCN+糖鎖の発現は、ニッチ細胞としての分化成熟と関連することを明らかにした。また、同糖鎖を発現する cKit+細胞はムチン産生細胞としても機能し、特に大腸近位側のムチン分泌は同細胞がなうことを明らかにした。大腸ムチン産生細胞は cKit の発現の有無により2種類に分けられた。ムチン産生細胞 (杯細胞) が異なる性質をもつ集団に分けられるという予想外の結果を得た。腸管へ分泌されるムチン、特に近位部から分泌されるムチンは、その恒常性維持に極めて重要である (Bergstrom K, *Science*, 2020)。新たに見つけた2

種類のムチン産生細胞に関してさらに知見を得るため、これらが分泌するムチンの特徴に関する検討も行い、(3)に成果を報告した。

(2) 傷害された大腸上皮の再生過程における cKit+細胞と、BC2LCN+糖鎖の役割

2種類のcKit+細胞の違いを明らかにするため、大腸が傷害(急性腸炎)から再生する過程を検討した。再生進行に伴うニッチ細胞と、それが制御すると考えられたバックアップ幹細胞の変化を以下のように検討した。

再生の進行および大腸の近位-遠位軸に沿ったcKit+細胞の分布変化

まず、再生過程におけるニッチ細胞マーカーcKitの発現変化を検討した。再生1日目、近位側・遠位側ともにcKitの発現は観察されなかった。この時点では、上皮の形態に大きな変化は観察されなかった。しかし、cKitは消失しており、急性炎症が生じた後、早い段階でニッチ細胞には変化が起こることがわかった。その後、再生13日目までcKit+細胞は検出されなかった。再生25日目では、陰窩の高さ1/2から1/3より下方の上皮細胞にcKitの発現が認められた。

再生の進行および大腸の近位-遠位軸に沿ったBC2LCN+糖鎖の発現分布の変化

生理状態のcKit+細胞では、他の細胞では検出されない特徴的な糖鎖(BC2LCN+糖鎖)を発現し、その細胞機能との関連が予想された。再生過程において、その糖鎖の発現する細胞の動態を検討した。その結果、BC2LCN+糖鎖およびそれを発現するBC2LCN+細胞は、生理状態に比べ再生過程では著しく増加した。陰窩底部のみならず、陰窩上部にも多数検出された。その傾向は再生1日目から25日目まで継続して観察された。再生過程における特徴として、BC2LCN+細胞の増加が起こることがわかった。

再生の進行に伴うニッチ細胞関連分子の発現分布

発現が消失したcKitに代わり、再生過程の組織切片上でニッチ細胞として機能する細胞を特定するためDII4の発現に着目した。上述のように、DII4はニッチ細胞表面に発現する。再生過程においてDII4+細胞は近位側・遠位側ともに陰窩底部に観察された。また、DII4+細胞ではBC2LCNレクチンが反応した。このBC2LCN+細胞は再生過程でもニッチ細胞の機能を有すると考えられた。

次に再生過程における幹細胞について検討した。生理状態における幹細胞であるLgr5+幹細胞は、再生過程では消失した。再生過程では、Lrig1陽性細胞(Lrig1+細胞)が「バックアップ幹細胞」(reserve stem cell)が幹細胞として機能すると考えられている(Wong VWY, *Nat Cell Biology*, 2012)。Lrig1+細胞を再生過程において観察したところ、遠位側の陰窩底部に確認された。Lrig1+細胞同士が密集しており、増殖が活発な様子が確認された。一方、近位側ではLrig1+細胞は検出されなかった。BC2LCNレクチンが反応する細胞を探索したところ、Lrig1+細胞に隣接する細胞と、同時に一部のLrig1+細胞自体がBC2LCNレクチンに反応した。

計画当初、Lrig1をマーカーとして再生過程を担う「バックアップ幹細胞」を同定・検出することを予定した。しかし、陰窩を構成する各種の分化した上皮細胞が「可塑性」を有し、再生過程において幹細胞として機能するという「Regeneration model」が提唱され、それを支持する報告が続いた(Murata K, *Cell Stem Cell*, 2020; Liu Y, *Cell Regeneration*, 2020)。議論は継続中であるが、Lrig1をはじめ特定のマーカーをもったバックアップ幹細胞は存在しない、もしくは再生における寄与は小さいと考えられている。本検討においても、Lrig1は幹細胞以外にも発現しており、Reserve Stem cellのマーカーとしては不十分であると考えられた。

再生過程におけるAtoh-1+細胞の動態とその特性

関連研究の進展にあわせRegeneration modelに沿って検討を進めた。同モデルでは、Atoh-1陽性の細胞集団の中に、再生に寄与する幹細胞が含まれるとされる(Ishibashi F, *Stem Cell Rep*, 2017; Tomic G, *Cell Stem Cell*, 2018; Castillo-Azofeifa D, *EMBO J*, 2019)。本研究では、まず再生過程ではAtoh1+細胞数が大きく増加することが明らかになった。また、上述のように再生過程では、BC2LCN+糖鎖の発現が大きく増加した。Atoh1+細胞における変化を再生の進行とともに観察したところ、再生1日目から25日目までの間、近位側・遠位側いずれにおいても、BC2LCN+糖鎖を発現する細胞は、Atoh1+細胞であることが明らかになった。

再生過程におけるAtoh-1+細胞が幹細胞として機能することを示唆する報告もある。しかし、本研究では、BC2LCNを発現するAtoh-1+細胞の大部分では増殖マーカーKi67の発現が認められなかった。一方、Atoh1+細胞の大部分はMuc2を発現することも本研究は明らかにした。このことからBC2LCNを発現するAtoh-1+細胞の大部分は、ムチン産生細胞として再生に寄与すると考えられた。BC2LCN+糖鎖は分泌顆粒においてMuc2と共同在した。再生過程では、BC2LCN+糖鎖はムチンタンパク質に付加された状態で大量に分泌され、微生物感染防御などに機能し、上皮再生に寄与する可能性が高い。

小括

再生過程の上皮では増加したAtoh-1+細胞においてBC2LCN+糖鎖の発現が大きく上昇することを示した。Atoh-1+細胞は、ムチン産生細胞としても傷害上皮の再生へ寄与すると考えられた。

再生過程で増加する上皮細胞がBC2LCN+糖鎖が付加したムチンを産生する点、Atoh-1およびDI14が陽性である点は、生理状態のcKit+細胞と共通した。Regeneration model を考慮すると、再生過程におけるAtoh-1+細胞は、cKit+細胞が急性腸炎に伴い変化した細胞の可能性がある。

(3) 大腸cKit+細胞が産生するムチンの特徴

本研究では、再生過程におけるAtoh-1+細胞は、生理状態のcKit+細胞と類似した性質をもつこと、さらにムチン産生細胞として再生へ寄与することを新たに示した。生理条件下のcKit+細胞は、陰窩上部のムチン産生細胞(cKitを発現しない、典型的な杯細胞)とは別の性質・特徴をもつことも明らかになった。このことから、cKit+細胞のムチン産生細胞としての特徴をさらに検討した。cKit+細胞の近位側・遠位側での比較に加え、陰窩中央・上部のムチン産生細胞(cKit-杯細胞)と比較した。

cKit+細胞とcKit-杯細胞が産生するムチンタンパク質の比較

ムチンタンパク質に対する免疫組織染色の結果、Clca-1はcKit+細胞では産生されず、cKit-杯細胞のみが産生することがわかった。別のムチンタンパク質TFF3も同様の産生パターンであった。上述したように、cKit-細胞が陰窩に占める割合は、近位側に比べ遠位側が高い。つまり、Clca-1やTFF3の分泌は、近位側よりも遠位側が高いと考えられた。

一方、Agr2はcKit+細胞で検出されたが、cKit-杯細胞では一部のみで検出された。Agr2は検討した他のムチンタンパク質と異なり、分泌顆粒ではなく、特定の細胞内領域に検出された。Agr2を発現するのは主にcKit+細胞と考えられた。また、cKit+細胞(もしくはcKit-細胞)であれば大腸の部位に関わらず、分泌・産生するムチンタンパク質に大きな違いはなかった。

大腸の近位-遠位軸に沿った、cKit+細胞とcKit-杯細胞が産生するムチン糖鎖の比較

cKit+細胞とcKit-杯細胞が産生する糖鎖を、レクチンを用いた組織染色により大腸近位-遠位軸に沿って比較した。cKit+細胞とcKit-杯細胞では、以下のように産生パターンが異なり、さらに各細胞種が産生する糖鎖は近位-遠位軸方向に変化した。ムチンタンパク質よりも大腸の部位に依り、産生・分泌される糖鎖が繊細に調整されていることが明らかとなった。

cKit+細胞ではBC2LCN+糖鎖の発現が確認された。近位側では高頻度に検出されたが、遠位側ほどその検出頻度は減少し、cKit+細胞のうち、この糖鎖が検出されない集団の割合が増加した。一方、cKit-杯細胞では、近位側・遠位側ともに発現は認められなかった。BC2LCNレクチンとは別のフコシル化糖鎖を認識するUEA-1レクチンの反応は、近位側では両細胞ともに観察されたが、遠位側ではcKit-杯細胞のみで観察された。また、シアリル化糖鎖を認識するMALレクチンおよびMAHレクチンの反応は、cKit+細胞では近位側・遠位側ともに観察されず、cKit-杯細胞では遠位側のみで観察された。

大腸の近位-遠位軸に沿った、cKit+細胞とcKit-杯細胞がMuc2へ付加する糖鎖の比較

in situ PLAを利用し、特定のムチンタンパク質へ付加される糖鎖の違いを検討した。cKit+細胞に特徴的であり、また再生過程で分布が増加するBC2LCN+糖鎖に注目した。

まず、プロテオミクス解析により同糖鎖が付加されたタンパク質を同定した。結果、BC2LCN+糖鎖が付加されたムチンタンパク質としてはClca-1、Muc2、Agr2が同定された。ムチン層を形成する、もっとも主要なムチンタンパク質としてMuc2に着目し、その付加糖鎖と、大腸上皮における局在を*in situ* PLAにより検討した。

その結果、近位・中央部と遠位部ではMuc2に付加されるフコシル化糖鎖は異なることがわかった。BC2LCN+糖鎖は近位・中央部と遠位部ともにcKit+細胞がMuc2へ付加することが明らかになった。しかし、遠位側ほどcKit+細胞は少ないため、BC2LCN+糖鎖が付加されたMuc2のシグナルの検出頻度は低下した。一方、UEA-1+糖鎖は遠位部のcKit-杯細胞のみがMuc2へ付加した。近位・中央部のcKit+細胞は、UEA-1+糖鎖を産生するが、UEA-1+糖鎖をMuc2へ付加しないことが示された。大腸内腔へ分泌されるMuc2は両細胞の分泌するMuc2の混合物である。したがって、cKit+細胞が大部分を占める近位側ではBC2LCN+糖鎖が付加されたMuc2が主に分泌される。遠位側ほどcKit-杯細胞の割合が多くなるので、BC2LCN+糖鎖が付加されたMuc2は減少し、代わってUEA-1+糖鎖が付加されMuc2が増加する。ムチン層の糖鎖が近位-遠位軸方向に変化する機構に対し、両細胞の存在比が大きく影響すると考えられた。

小括

2種類のムチン産生細胞が産生するムチンはその性質、特に付加される糖鎖が大きく異なることを示した。腸管の恒常性を維持するためにムチン糖鎖は大腸近位-遠位軸方向に変化する。本研究では、産生・分泌する糖鎖が異なる2種類のムチン産生細胞(cKit+細胞とcKit-杯細胞)の陰窩における存在比率は、近位-遠位軸に沿って変化することも示した。従来、このようなムチン糖鎖の変化は、単一種の「杯細胞」における糖転移酵素の発現変化と関連付けてられてきた。本研究は、酵素発現に加え、各陰窩を構成する両細胞の存在比もMuc2へ付加される糖鎖に大きく影響することを新たに示した。腸管の状況変化に対応するため、生体がこのような細胞比を変動させる、というこれまで想定できなかった新たな機構が存在する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 大腸cKit陽性上皮細胞のムチン産生細胞としての特徴
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 マウス大腸におけるムチン産生細胞はすべて同じ“杯細胞”か？
3. 学会等名 第41回日本糖質学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 マウス大腸近位-遠位軸に沿ったムチン糖鎖の多様性と、その形成機構の検討
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 H型フコシル化糖鎖を発現する大腸上皮細胞と、その機能的意義の解析
3. 学会等名 第127回日本解剖学会総会・全国学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 1,2 フコシル化糖鎖の発現分布はマウス大腸長軸方向において異なる
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 大腸上皮修復に伴うフコシル化糖鎖の発現変化と幹細胞制御への関与
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅原大介、秋元義弘、川上速人
2. 発表標題 大腸上皮再生過程におけるフコシル化糖鎖の発現変化
3. 学会等名 第38回日本糖質学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

杏林大学 医学部 教員紹介 http://www.kyorin-u.ac.jp/univ/faculty/medicine/education/staff/detail/?id=med46005
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------