

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04098

研究課題名(和文) Paneth細胞が担う腸内細菌叢の形成からみた疾患リスク上昇メカニズムの理解

研究課題名(英文) Understanding mechanisms of disease development via disrupted Paneth cell development involving maturation and formation of intestinal microbiota

研究代表者

中村 公則 (Nakamura, Kiminori)

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号：80381276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠期の生活環境は、子の将来の健康や疾患リスクに影響すること(DOHaD)が知られてきている。DOHaDを誘導する環境要因の1つとして食生活で影響される母親の腸内細菌叢の関与が注目されているが、その発生機序は不明である。本研究により、母親の高脂肪食摂取による α -defensin低下を介した腸内細菌叢破綻が、胎生期のエピジェネティックな修飾によるPaneth細胞の発達異常を誘導することで子の腸内細菌叢の成熟が妨げられる可能性が示された。これらの結果は、母親の妊娠期において、 α -defensinを標的とした子の発症リスク上昇を抑制する新規疾患予防法の確立に貢献する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、いまだ十分に理解されていない腸内細菌叢形成機序の解明において、宿主因子であるPaneth細胞・ α -defensinが個人の多様な腸内細菌叢の成熟・形成に大きく関与するという独自性の高い発想を基とした仮説を証明することにより、自然免疫による細菌叢との共生機構を標的とした疾患の予防・治療に直結する独創的で画期的な先制医療シーズを創出する基盤を構築したことから、学術的および社会的な要請において大きく意義がある。

研究成果の概要(英文)：The living environment during pregnancy is increasingly known to influence the child's future health and disease risk (DOHaD). The involvement of the maternal gut microbiota, which is influenced by diet, as one of the environmental factors inducing DOHaD has increased concern, but the underlying mechanisms are unknown. This study showed that gut microbiota disruption via decreased α -defensin due to maternal high-fat diet intake prevents maturation of the child's gut microbiota by inducing abnormal Paneth cell development due to epigenetic modifications during the embryonic period. These findings contribute to the establishment of novel disease prevention methods that target α -defensin during the maternal gestation period to reduce the risk of developing a child's disease.

研究分野：腸管粘膜免疫

キーワード：Paneth細胞 ディフェンシン 腸内細菌 共生 先制医療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠期における母親の食習慣などの環境因子が、子の将来の疾患リスクに影響することが多くの疫学研究により示されている。その制御機構の一つとして腸内細菌叢の役割が注目されているが、その成熟・形成メカニズムにおける宿主因子の関与は未だ不明である。申請者は、小腸上皮細胞 Paneth 細胞が分泌する抗菌ペプチド α -defensin が腸内細菌叢制御に重要な因子であること、またその分泌異常が腸内細菌叢破綻を誘導し様々な疾患の発症に関与することを示してきた。さらに、無菌マウスにおける Paneth 細胞発達不全を示す予備的結果を得ている。以上の結果は、Paneth 細胞の適切な発達は良好な腸内環境を獲得するのに重要な因子であることを示唆する。

2. 研究の目的

本研究は、胎児期から乳幼児期における Paneth 細胞の発達異常が腸内細菌叢形成の破綻を誘導し、疾患リスク上昇に関与するとの仮説を立て、そのメカニズムを栄養制御による α -defensin 低下マウスを用いて細胞・分子レベルで証明し、Paneth 細胞機能の修復による腸内環境制御機構の正常化を標的とした疾患予防・治療戦略を提案することを目的とする。本研究によって、自然免疫による細菌叢との共生機構を標的とした、独創的な先制医療シーズの創出の基盤形成が期待できる。

3. 研究の方法

1) 動物：雌の ICR マウスに通常食 (CD; 10% Fat) もしくは高脂肪食 (HFD; 60% Fat) を 5 週間摂取させ、通常食摂取の同週齢雄マウスと交配し、子マウスを作出した。子は離乳後の 3 週齢から母親の食餌に関わらず、通常食を摂取させた。2) 腸内細菌叢解析：糞便を採取して 16S rDNA 解析による腸内細菌叢解析を行った。3) α -defensin 分泌量の定量：糞便中に含まれる α -defensin を sandwich ELISA で定量した。4) 組織学的解析：回腸組織を採取し、Paneth 細胞マーカーとして α -defensin、幹細胞マーカーとして Olfm4、上皮細胞マーカーとして E-cadherin、核染色として DAPI を用いてホルマリン固定免疫蛍光染色後、透明化処理をした。その後、共焦点レーザー顕微鏡にて取得した画像を用いて組織学的解析を行った。5) 幹細胞ニッチ活性測定：成体小腸上皮細胞の生体外三次元培養系である enteroid 培養法を胎生期上皮細胞に応用し、enteroid の前駆体である enterosphere 数を計測することで胎生期の腸管上皮幹細胞活性の指標とした。6) Paneth 細胞 DNA メチル化解析：小腸組織から陰窩を分離し細胞化後、Paneth 細胞を Zn プロンプラベルと CD24 抗体でラベル後、セルソーターにて高純度に回収し、DNA を抽出後、Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) 解析によりエピジェネティック変化を網羅的に解析した。7) 統計学的解析：測定値は平均±標準誤差で示した。統計学的解析は Unpaired student's t-test または One-way ANOVA を行い、危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) を有意とした。One-way ANOVA で差が認められた場合、事後検定として Bonferroni multiple comparison test を行った。相関の解析には Pearson correlation coefficient を用いた。

4. 研究成果

まず、高脂肪食摂取が母親の腸内細菌叢におよぼす影響を明らかにするために、腸内細菌叢の多様性を解析した。高脂肪食群の腸内細菌叢は、通常食群と異なる組成を示し、 α 多様性が有意に低下していた (Simpson index: $0.95 \pm 6.70 \times 10^{-3}$ in CD, $0.87 \pm 2.01 \times 10^{-2}$ in HFD)。すなわち、高脂肪食を摂取した母親では dysbiosis が生じていた。次に、高脂肪食摂取が母親の Paneth 細胞に与える影響を明らかにするために、 α -defensin 分泌量を定量した。高脂肪食群の α -defensin 分泌量は、通常食群と比較して有意に低下していた (165.2 ± 9.9 ng/mL, 83.1 ± 26.1 ng/mL in HFD)。すなわち、母親の高脂肪食摂取は α -defensin 分泌量を低下させた。 α -defensin 分泌量と腸内細菌叢の多様性の相関関係を解析したところ、正の相関関係が見られた。このことから、高脂肪食を摂取した母親の dysbiosis には α -defensin の低下が関与することが示された(図1)。

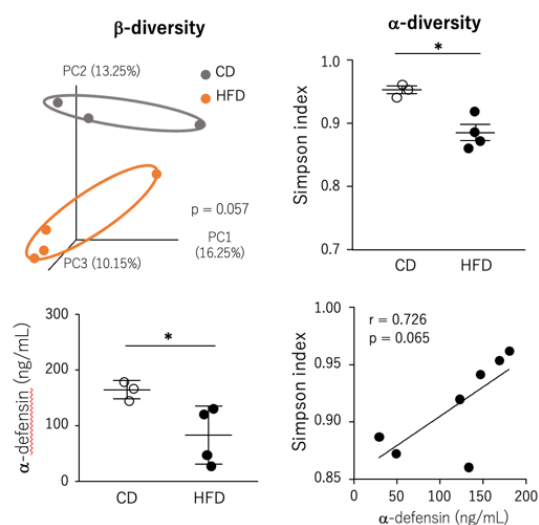


図1. 母親の高脂肪食摂取は α -defensin分泌量の低下が関与するdysbiosisを誘導した

次に、母親の高脂肪食摂取が子の腸内細菌叢に与える影響を明らかにするために、母親高脂肪食群および通常食群の子における腸内細菌叢を解析した。母親通常食群由来の子 (MCD offspring) は3週齢から6週齢にかけて有意に異なる腸内細菌叢組成を形成し、 α 多様性が有意に増加した。このことから、腸内細菌叢の成熟が示唆された (図2左; PD whole tree: 9.16 ± 0.62 at 3w, 10.89 ± 0.36 at 6w in MCD offspring)。これに対して、母親高脂肪食群の子 (MHFD offspring) は通常食を摂取したにも関わらず、腸内細菌叢の組成および α 多様性は3週齢から6週齢にかけて有意な差が認められなかった (図2右; PD whole tree: 9.63 ± 0.77 at 3w, 9.41 ± 0.39 at 6w in MHFD offspring)。このことから、母親の高脂肪食摂取は子の腸内細菌叢成熟を妨げることが示された (図2)。

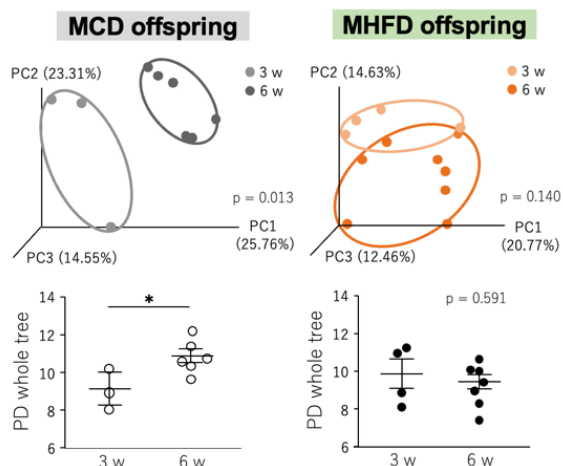


図2. 母親の高脂肪食摂取は子のdysbiosisを誘導した

母親の高脂肪食摂取が子の腸内細菌叢を制御する Paneth 細胞 α -defensin に影響するかどうかを明らかにするために、子の6週齢において α -defensin分泌量を定量した。

通常食を摂取したにも関わらず、母親高脂肪食群の子では α -defensin分泌量が通常食群の子と比較して著しく低下していた (137.6 ± 31.8 ng/mL in MCD offspring, 47.1 ± 6.1 ng/mL in MHFD offspring)。このことから、母親の高脂肪食摂取は子の α -defensin分泌量を低下させることが示された (図3)。

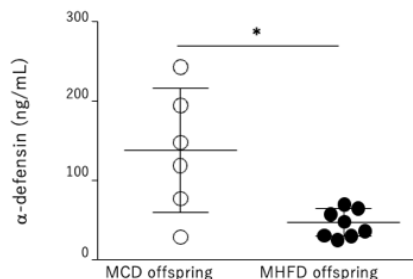


図3. 高脂肪食を摂取した母親の子の α -defensin分泌量は著しく低下していた

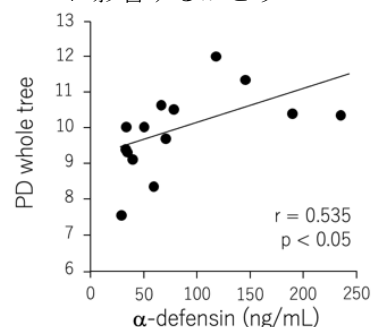


図4. 子の α -defensin分泌量の低下が腸内細菌叢の成熟不全に関与していた

子の腸内細菌叢の成熟不全と α -defensin分泌量の低下の関係性を明らかにするために、子における腸内細菌叢の α 多様性と α -defensin分泌量の相関を解析したところ、両者は正の相関を示した。このことから、高脂肪食を摂取した母から生まれた子の腸内細菌叢の成熟不全には α -defensin分泌量の低下が関与することが示された (図4)。

α -defensin分泌量が低下した原因を明らかにするため、子の6週齢の1陰窩における α -defensin陽性のPaneth細胞数を計測した。Paneth細胞数は、母親高脂肪食群の子において母親通常食群と比較して有意に減少していた (9.70 ± 0.25 in MCD offspring, 9.00 ± 0.25 in MHFD offspring)。

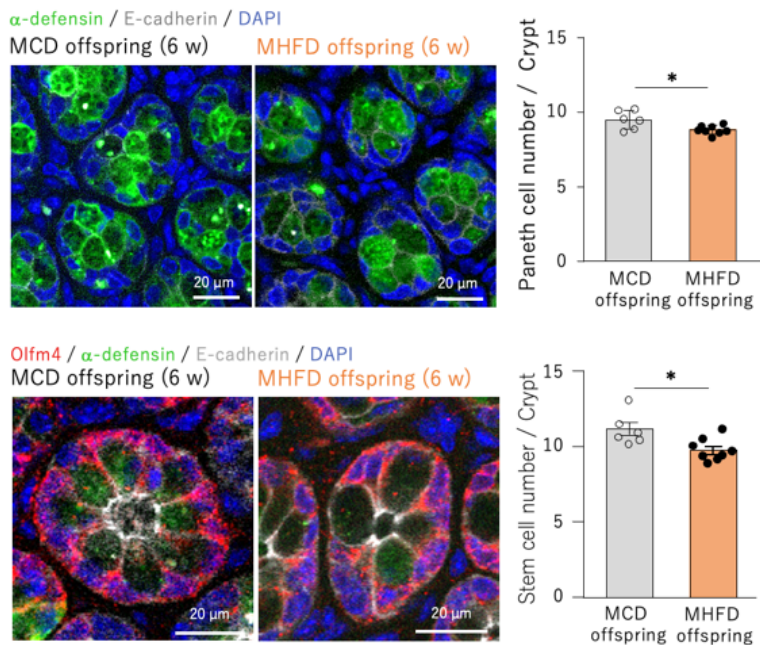


図5. 高脂肪食を摂取した母親の子の幹細胞ニッチは破綻していた

このことから、子における α -defensin分泌量の低下は、Paneth細胞数の減少によるものであることが示された (図5上)。Paneth細胞は腸管上皮幹細胞から供給され、また幹細胞ニッチを形成している。そこで、母親の高脂肪食摂取が幹細胞に与える影響を明らかにするために、子の6週齢の1陰窩における幹細胞数を計測した。母親高脂肪食群の子における幹細胞数は、母親通常食群と比較して有意に減少した (11.15 ± 0.4 in MCD offspring, 9.77 ± 0.25 in MHFD offspring)。これらのことから、母親の高脂肪食摂取は子のPaneth細胞の発達異常を伴う幹細胞ニッチの破綻を引き起こすことが示された (図5下)。

子の幹細胞ニッチの破綻が胎生期から生じているのかどうかを明らかにするために、E15 胎児の腸管上皮を培養し、enterosphere 形成数にもとづいて胎児の幹細胞活性を解析した。母親高脂肪食群の胎児では、母親通常食群の胎児と比較して幹細胞活性が有意に低下していた(図6; 34.7 ± 2.21 in MCD fetus, 20.1 ± 3.88 in MHFD fetus)。このことから、母親の高脂肪食摂取は Paneth 細胞の発達異常を伴う幹細胞ニッチの破綻を、胎生期から引き起こすことが示唆された。高脂肪食摂取による母親の α -defensin 低下が胎児の幹細胞ニッチの破綻に関与するのかを明らかにするために、母親の α -defensin 分泌量と胎児の幹細胞活性の相関関係を解析したところ、両者は正の相関を示した(図7)。このことから、母親の α -defensin 低下が、胎生期から始まる幹細胞ニッチの破綻を引き起こす Paneth 細胞の発達異常に関与することが示された。

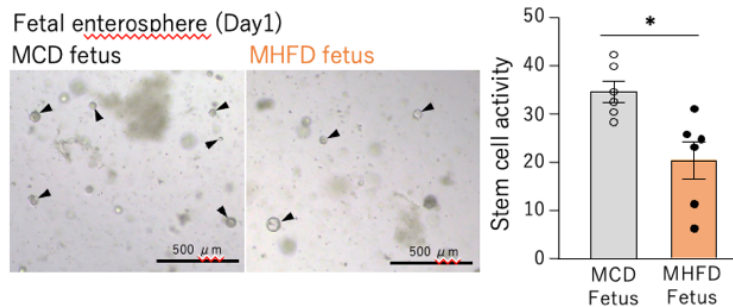


図6. 高脂肪食を摂取した母親の胎児の腸管上皮幹細胞活性は低下していた

母親の α -defensin 低下を起点とした子の dysbiosis 誘導に、胎児 Paneth 細胞へのエピジェネティック修飾が関与する可能性を検討した。高脂肪誘導により α -defensin を低下させた母親マウスより生まれた子供群、普通食摂取により α -defensin が正常な母親マウスより生まれた子供群それぞれ6週齢において Paneth 細胞だけを分離し、RRBS を実施したところ、母親高脂肪食群の子は、母親普通食群の子と比べ、多くの領域でメチル化率が異なることが示された(図8)。

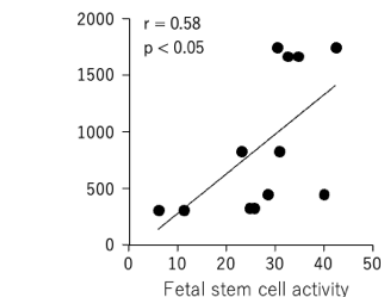


図7. 母親の α -defensin分泌量低下が胎生期の腸管上皮幹細胞の活性低下に関与していた

本研究により得られた知見は、妊娠中の食生活の破綻が、胎生期からの Paneth 細胞の発達不全を引き起こし、腸内細菌の選択機構および腸管上皮細胞幹細胞ニッチの破綻による腸内環境の異常を導くことで子の疾患リスクが高まることを示唆しており、今後、妊娠期において、Paneth 細胞 α -defensin を標的とした子の発症リスク上昇を抑制する新規疾患予防法の確立に貢献する。

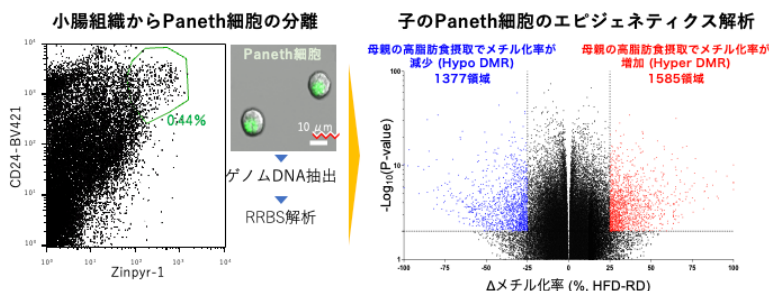


図8. 子の α -defensin分泌量低下にはPaneth細胞のメチル化が関与する

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 13件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Shimizu Yu, Yamamura Ryodai, Yokoi Yuki, Ayabe Tokiyoshi, Ukawa Shigekazu, Nakamura Koshi, Okada Emiko, Imae Akihiro, Nakagawa Takafumi, Tamakoshi Akiko, Nakamura Kiminori | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Shorter sleep time relates to lower human defensin 5 secretion and compositional disturbance of the intestinal microbiota accompanied by decreased short-chain fatty acid production | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Gut Microbes | 6. 最初と最後の頁 2190306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19490976.2023.2190306 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Nakamura Shunta, Nakamura Kiminori, Yokoi Yuki, Shimizu Yu, Ohira Shuya, Hagiwara Mizu, Song Zihao, Gan Li, Aizawa Tomoyasu, Hashimoto Daigo, Teshima Takanori, Ouellette Andre J., Ayabe Tokiyoshi | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Decreased Paneth cell -defensins promote fibrosis in a choline-deficient L-amino acid-defined high-fat diet-induced mouse model of nonalcoholic steatohepatitis via disrupting intestinal microbiota | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 3953 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30997-y | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Komatsu Yosuke, Wada Yasuaki, Tabata Fuka, Kawakami Satomi, Takeda Yasuhiro, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Nakamura Koshi, Kimura Takashi, Tamakoshi Akiko | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Associations between Maternal Diet, Human Milk Macronutrients, and Breast-Fed Infant Growth during the First Month of Life in the SMILE Iwamizawa in Japan | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 654 ~ 654 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15030654 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Song Yuchi, Wang Yi, Yan Shaonan, Nakamura Kiminori, Kikukawa Takashi, Ayabe Tokiyoshi, Aizawa Tomoyasu | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Efficient recombinant production of mouse-derived cryptdin family peptides by a novel facilitation strategy for inclusion body formation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Microbial Cell Factories | 6. 最初と最後の頁 9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12934-023-02016-2 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ohira Shuya, Yokoi Yuki, Ayabe Tokiyoshi, Nakamura Kiminori | 4. 巻 637 |
| 2. 論文標題 Efficient and simple genetic engineering of enteroids using mouse isolated crypts for investigating intestinal functions | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 153 ~ 160 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.11.008 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Chen Xuanzhong, Hashimoto Daigo, Ebata Ko, Takahashi Shuichiro, Shimizu Yu, Shinozaki Ryuga, Hasegawa Yuta, Kikuchi Ryo, Senjo Hajime, Yoneda Kazuki, Zhang Zixuan, Harada Shinpei, Hayase Eiko, Ara Takahide, Ohigashi Hiroyuki, Iwakura Yoichiro, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Teshima Takanori | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 Reactive granulopoiesis depends on T-cell production of IL-17A and neutropenia-associated alteration of gut microbiota | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2211230119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2211230119 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Funane Tsukasa, Yokoi Yuki, Kikuchi Masashi, Shinozaki Ryuga, Ayabe Tokiyoshi, Atsumori Hirokazu, Nishimura Ayako, Nakamura Kiminori, Kandori Akihiko | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Hemodynamic response to intestinal pH stimulation measured with spectroscopic video imaging | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biomedical Physics & Engineering Express | 6. 最初と最後の頁 017001 ~ 017001 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2057-1976/aca20a | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Kamioka Mariko, Goto Yoshiyuki, Nakamura Kiminori, Yokoi Yuki, Sugimoto Rina, Ohira Shuya, Kurashima Yosuke, Umemoto Shingo, Sato Shintaro, Kunisawa Jun, Takahashi Yu, Domino Steven E., Renauld Jean-Christophe, Nakae Susumu, Iwakura Yoichiro, Ernst Peter B., Ayabe Tokiyoshi, Kiyono Hiroshi | 4. 巻 119 |
| 2. 論文標題 Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2 + Paneth cells for gut defense | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2115230119 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2115230119 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Kotake Kunihiko, Kumazawa Toshihiko, Nakamura Kiminori, Shimizu Yu, Ayabe Tokiyoshi, Adachi Takahiro | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Ingestion of miso regulates immunological robustness in mice | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0261680 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0261680 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Baba Haruhisa, Watanabe Yutaka, Miura Kazuhito, Ozaki Kimiya, Matsushita Takae, Kondoh Miyako, Okada Kazutaka, Hasebe Akira, Ayabe Tokiyoshi, Nakamura Kiminori, Nakaoka Shinji, Ogasawara Katsuhiko, Suzuki Teppei, Saito Hiroshi, Kimura Takashi, Tamakoshi Akiko, Yamazaki Yutaka | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Oral frailty and carriage of oral Candida in community-dwelling older adults (Check-up to discover Health with Energy for senior Residents in Iwamizawa; CHEER Iwamizawa) | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Gerodontology | 6. 最初と最後の頁 49 ~ 58 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ger.12621 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Sato Yuji, Wang Yi, Song Yuchi, Geng Weiming, Yan Shaonan, Nakamura Kiminori, Kikukawa Takashi, Demura Makoto, Ayabe Tokiyoshi, Aizawa Tomoyasu | 4. 巻 54 |
| 2. 論文標題 Potent bactericidal activity of reduced cryptdin-4 derived from its hydrophobicity and mediated by bacterial membrane disruption | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Amino Acids | 6. 最初と最後の頁 289 ~ 297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-021-03115-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yokoi Yuki, Adachi Takahiro, Sugimoto Rina, Kikuchi Mani, Ayabe Tokiyoshi, Nakamura Kiminori | 4. 巻 545 |
| 2. 論文標題 Simultaneous real-time analysis of Paneth cell and intestinal stem cell response to interferon- γ by a novel stem cell niche tracking method | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 14 ~ 19 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.01.050 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Shimizu Yu, Nakamura Kiminori, Yoshii Aki, Yokoi Yuki, Kikuchi Mani, Shinozaki Ryuga, Nakamura Shunta, Ohira Shuya, Sugimoto Rina, Ayabe Tokiyoshi | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Paneth cell -defensin misfolding correlates with dysbiosis and ileitis in Crohn's disease model mice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Life Science Alliance | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.201900592 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Nakamura Kiminori, Yokoi Yuki, Fukaya Rie, Ohira Shuya, Shinozaki Ryuga, Nishida Takuto, Kikuchi Mani, Ayabe Tokiyoshi | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Expression and Localization of Paneth Cells and Their -Defensins in the Small Intestine of Adult Mouse | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.570296 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Komatsu Yosuke, Shimizu Yu, Yamano Megumi, Kikuchi Mani, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Aizawa Tomoyasu | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Disease progression-associated alterations in fecal metabolites in SAMP1/YitFc mice, a Crohn's disease model | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Metabolomics | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11306-020-01671-5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 YAMAMURA Ryodai, NAKAMURA Koshi, KITADA Naoya, AIZAWA Tomoyasu, SHIMIZU Yu, NAKAMURA Kiminori, AYABE Tokiyoshi, KIMURA Takashi, TAMAKOSHI Akiko | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Associations of gut microbiota, dietary intake, and serum short-chain fatty acids with fecal short-chain fatty acids | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience of Microbiota, Food and Health | 6. 最初と最後の頁 11~17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12938/bmfh.19-010 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hanyu Hikaru, Yokoi Yuki, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Tanaka Keisuke, Uno Kinuko, Miyajima Katsuhiro, Saito Yuki, Iwatsuki Ken, Shimizu Makoto, Tadaishi Miki, Kobayashi-Hattori Kazuo | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Mycotoxin Deoxynivalenol Has Different Impacts on Intestinal Barrier and Stem Cells by Its Route of Exposure | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Toxins | 6. 最初と最後の頁 610 ~ 610 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins12100610 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Hirabayashi Yukiko, Nakamura Kiminori, Sonehara Tsuyoshi, Suzuki Daisuke, Hanzawa Satoru, Shimizu Yu, Aizawa Tomoyasu, Nakamura Koshi, Tamakoshi Akiko, Ayabe Tokiyoshi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Analysis of Serotonin in Human Feces Using Solid Phase Extraction and Column-Switching LC-MS/MS | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Mass Spectrometry | 6. 最初と最後の頁 A0081 ~ A0081 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5702/massspectrometry.a0081 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 大平修也、横井友樹、海堀唯人、清水由宇、綾部時芳、中村公則 |
| 2. 発表標題 High-efficient genetic engineering of enteroids using mouse isolated crypts revealing the intestinal function |
| 3. 学会等名 第51回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 横井友樹、大平修也、松岡温音、海堀唯人、篠崎竜我、綾部時芳、中村公則 |
| 2. 発表標題 腸管恒常性維持における病原菌と常在菌の選択的センシングによるPaneth細胞顆粒分泌調節 |
| 3. 学会等名 第45回日本分子生物学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 綾部時芳、横井友樹、高桑暁子、中村公則 |
| 2. 発表標題 食品が誘導するPaneth細胞 ディフェンシンによる免疫と共生 |
| 3. 学会等名 第18回日本食品免疫学会学術大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 清水由宇、中村公則、菊池摩仁、鶴川重和、中村幸志、岡田恵美子、今江章宏、中川貴史、山村凌大、玉腰暁子、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 高齢者におけるPaneth細胞 -defensin分泌量の低さは加齢に伴う腸内細菌叢の遷移に関連する |
| 3. 学会等名 第26回腸内細菌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 綾部時芳、横井友樹、清水由宇、中村公則 |
| 2. 発表標題 抗菌ペプチド ディフェンシンによる腸内細菌制御と健康. |
| 3. 学会等名 日本食品・機械研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村公則 |
| 2. 発表標題 Paneth細胞 ディフェンシンによる腸内細菌形成からみた健康と病気 |
| 3. 学会等名 東洋大学 ライフィノベーション研究所シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shuya Ohira, Yuki Yokoi, Mani Kikuchi, Natsumi Yatsuzuka, Tokiyoshi Ayabe, Kiminori Nakamura . |
| 2. 発表標題 Simple and efficient genetic engineering of enteroids by using mouse isolated crypts . |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 八塚夏美、杉本理菜、大平 修也、横井友樹、菊池摩仁、綾部時芳、中村公則 |
| 2. 発表標題 母親の高脂肪食摂取が子のPaneth細胞の発達に与える作用メカニズム |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Yokoi, Kiminori Nakamura, Shuya Ohira, Ryuga Shinozaki, Mani Kikuchi, Tokiyoshi Ayabe |
| 2. 発表標題 Dynamics of Paneth Cell Granule Secretory Responses to Bacteria in Innate Enteric Immunity |
| 3. 学会等名 World Microbe Forum (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yu Shimizu, Kiminori Nakamura, Aki Yoshii, Yuki Yokoi, Mani Kikuchi, Ryuga Shinozaki, Shunta Nakamura, Shuya Ohira, Rina Sugimoto, Tokiyoshi Ayabe |
| 2. 発表標題 ER-Stress-Associated Misfolding of Paneth cell α -defensin Induces Dysbiosis and ileitis in a Murine Model of Crohn 's Disease |
| 3. 学会等名 World Microbe Forum (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横井友樹、中村公則、高桑暁子、菊池摩仁、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 Paneth細胞顆粒分泌応答からみた食機能評価系の確立 |
| 3. 学会等名 第17回日本食品免疫学会学術大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村山綾菜、中村公則、菊池摩仁、横井友樹、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 クローン病モデルマウスSAMP1/YitFcの慢性回腸炎の免疫病態 |
| 3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村 公則、綾部 時芳 |
| 2. 発表標題 Paneth細胞 ディフェンシン による腸内細菌叢制御を介した生体恒常性の維持機構 |
| 3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村公則、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 Paneth細胞が担う腸内細菌叢の形成からみた疾患リスク上昇メカニズムの理解 |
| 3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西田琢人、中村公則、横井友樹、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 出生早期からのPaneth細胞発達により制御される腸内細菌定着機構 |
| 3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 篠崎竜我、中村公則、清水由宇、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 腸内環境が α -defensin isoformの殺菌活性に及ぼす影響 |
| 3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中村駿太、中村公則、菊池摩仁、横井友樹、大平修也、清水由宇、西田琢人、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 Paneth細胞の機能異常は腸内細菌叢の破綻を介してNASH発症に関与する |
| 3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小野裕介、中村公則、清水由宇、横井友樹、杉本理菜、早川祐子、佐藤裕基、水上裕輔、奥村利勝、綾部時芳 |
| 2. 発表標題 膵癌初期発生における膵腸相関 |
| 3. 学会等名 第24回腸内細菌学会学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|