

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02891

研究課題名(和文) ディフェンシンの腸内エコシステム制御からみた炎症性腸疾患の病態解明と治療法開発

研究課題名(英文) Pathogenesis elucidation and treatment development for inflammatory bowel disease from a perspective of the gut ecosystem regulation by alpha-defensin

研究代表者

綾部 時芳 (Ayabe, Tokiyoshi)

北海道大学・先端生命科学研究院・名誉教授

研究者番号：90301019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：炎症性腸疾患(クローン病と潰瘍性大腸炎)を ディフェンシン(α-defensin)の質と量の異常による腸内エコシステムの恒常性破綻という視点から捉えて、小腸上皮のPaneth細胞における小胞体ストレス、オートファジーや分泌シグナル関連分子等の異常から炎症性腸疾患におけるPaneth細胞 ディフェンシンが担う腸内細菌叢との共生メカニズムが破綻するメカニズムを明らかにした。異常Paneth細胞の修復及びディフェンシンの量と質の正常化による炎症性腸疾患の新たな治療戦略、すなわちPaneth細胞の機能異常を起点とする腸内エコシステム制御の破綻を標的とする新規治療戦略を提示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は小腸内腔に分泌される ディフェンシンの選択的殺菌作用が腸内エコシステムの恒常性維持に重要であることを証明し、そのメカニズムの破綻がクローン病の発症や進展を規定する可能性を示した大きな学術的意義を有する。加えて、Paneth細胞 ディフェンシンによる全腸管の腸内細菌叢制御機構制御という視点からクローン病と潰瘍性大腸炎の病態をはじめ示し、さらに非感染性疾患を含む様々な病態における自然免疫と獲得免疫をつなぐ ディフェンシンの異常を明らかにした学術的意義がある。また、その異常を修復・正常化することによる炎症性腸疾患の新規治療戦略を樹立した大きな社会的意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：From a perspective of homeostasis disruption in the gut ecosystem due to abnormalities in the quality and quantity of Paneth cell alpha-defensins, small intestinal Paneth cells in inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis, were investigated. We clarified that the mechanism by which symbiosis with the gut microbiota regulated by Paneth cell alpha-defensins is particularly disrupted in Crohn's disease due to several abnormalities in molecules related with endoplasmic reticulum stress, autophagy, and secretion signals. A new treatment strategy for inflammatory bowel disease by repairing abnormal Paneth cells and normalizing the amount or quality of alpha-defensins, targeting the regulation of gut ecosystem disruption was established from the Paneth cell function perspective.

研究分野：消化器病学

キーワード：炎症性腸疾患 Paneth細胞 自然免疫 ディフェンシン 腸内細菌叢 クローン病 小胞体ストレス 腸内エコシステム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) これまでにクローン病 (CD)と潰瘍性大腸炎 (UC)からなる炎症性腸疾患 (IBD)の免疫学的解析の進展によって患者にとって有益な多くの情報が得られたことで対症療法の選択肢が近年しだいに広がりつつある。しかし、未だ原因究明と根本的治療法の確立には到達していない。IBDの患者数は増え続けており、寛解を得ても再燃を繰り返すことが多いために患者のQOLは大きく障害され、病因・病態究明に基づいたより根本的な治療法の確立が急務である。病変を形成する小腸と大腸は生体で最大の粘膜免疫の場であり、病原菌を排除する強力な自然免疫が作用すると同時に、腸内細菌叢を構成する100兆もの常在菌と共生しながら恒常性を維持していることが知られており、さらに、腸内細菌叢の破綻 (dysbiosis)とIBDをはじめとする様々な疾患への大きな関与が報告されている。

(2) 小腸陰窩の基底部に位置するPaneth細胞は、菌体、細菌抗原やコリン作動性神経刺激、さらにはロイシンや酪酸等の刺激にすばやく応答して抗菌ペプチド α ディフェンシン (α -defensin)を豊富に含む顆粒を小腸内腔に分泌する (Ayabe T et al., *Nat Immunol* 2000, Yokoi Y et al., *Sci Rep* 2019, Takakuwa A et al., *Nutrients* 2019)。分泌された正常な酸化型 α ディフェンシンは強力な殺菌作用で病原体を排除する一方で、共生している腸内細菌叢の常在菌はほとんど殺菌せず、その選択的殺菌活性によって腸内細菌叢の組成を制御すること (Masuda K et al., *J Innate Immun* 2011)、さらに、異常な高次構造を持つ還元型 α ディフェンシンは病原菌だけでなく常在菌も殺菌してしまうこと (Shimizu T et al., *Life Sci Alliance* 2020)をわれわれは報告してきた。また、 α ディフェンシンは小腸だけでなく、盲腸から直腸に至る大腸内腔においても活性を保って存在し、小腸と大腸の細菌叢組成に影響することが明らかになった (Nakamura et al., *Anal Biochem* 2013)。これまでに、自然免疫を担当するPaneth細胞 α ディフェンシンは腸管における病原体の排除と腸内細菌との共生の両方を担当することが示されている。さらに、小胞体(ER)ストレスに関連するXBPIやAGR2、オートファジーに関連するAtg16L1などのCD感受性遺伝子の発現異常がPaneth細胞の顆粒形態の異常を起こし、腸炎発症に関与することがモデルマウス及びCD患者で明らかになった (Adolph TE et al., *Nature* 2013)。

(3) IBDの感受性遺伝子として、微生物認識受容体やいくつかのオートファジー関連分子、小胞体ストレス応答関連分子群をはじめとする多くの遺伝子発現異常がPaneth細胞において生じていることが知られており、特に、CDにおいてPaneth細胞は疾患感受性遺伝子異常が集積する場の一つである。また、ヒトPaneth細胞 α ディフェンシンであるHD5の高次構造異常すなわち質的異常を有するCD患者の報告があり、異常HD5は病原菌の殺菌活性が低下することが示唆されている。しかし、IBDにおけるPaneth細胞とその α ディフェンシンが果たす腸管粘膜免疫及び腸内細菌叢を含む腸内エコシステムの異常の関与については未だ不明であった。

2. 研究の目的

本研究はCDとUCを α ディフェンシンの質と量の異常による腸内エコシステムの恒常性破綻という視点から捉えてそれぞれの病態を解明することでIBDの新規治療法開発に貢献

することを旨とした。Paneth 細胞 α ディフェンシンが担う自然免疫・粘膜免疫及び腸内細菌叢との共生メカニズムを包括的に理解して、その異常の修復・正常化による新しい IBD 治療戦略の確立を目的とした。

3. 研究の方法

(1) CD 類似回腸炎を自然発症する SAMPI/YitFc を含む腸炎モデル及び対照の腸管における各種小胞体ストレス制御分子、オートファジー関連分子や顆粒分泌関連分子等の経時的動態を遺伝子発現解析、Western blot 法、Whole mount 3D 透明化免疫染色等を用いて解析した。また、便検体の α ディフェンシンを Sandwich ELISA 及び Western blot 法で測定・解析し、量と質（酸化型と還元型）を評価した。さらに、Paneth 細胞を高純度にソート回収して、RNAseq による transcriptome 解析、単一 Paneth 細胞における分子群発現解析及び Wnt/TCF4, Notch, Ca イオン等の Paneth 細胞内シグナル関連因子の発現解析を行った。

(2) 単離小腸陰窩から作製した小腸オルガノイド (enteroid) を用いて、microinjection 法で食由来成分や各種細菌、コリン作動性神経等の刺激を加え、enteroid 形成効率と細胞構成の解析、顆粒分泌能、Paneth 細胞の小胞体ストレス及びオートファジー関連分子等の発現を解析した。Paneth 細胞の顆粒分泌は共焦点レーザー顕微鏡で観察し、分泌誘導時間や分泌様式を高精細イメージングで解析した。また、 α ディフェンシン (cryptdin) 低下モデルの腸管を中心とする粘膜免疫系を構成する自然免疫、獲得免疫を担当する分子群の発現解析及び 16S rRNA 腸内細菌叢解析を行って対照と比較し、腸内細菌叢を介する粘膜免疫系の機能及び生体恒常性に与える影響を評価した。

(3) インフォームド・コンセントを得た CD 患者、UC 患者及び非 IBD 患者から便等の臨床検体を回収し、それぞれの Paneth 細胞 α ディフェンシン (HD5) の量と質、さらには腸内細菌叢の組成を解析した。

4. 研究成果

(1) CD 類似回腸炎を自然発症するモデル SAMPI/YitFc の小胞体ストレス制御分子、オートファジー関連分子、分泌顆粒関連分子及びアポトーシス関連分子の経時的動態を明らかにして、小腸組織における腸炎発症前から病態進行に伴う関連分子群の変動を示した。また、 α ディフェンシンの量と質を評価して、腸内細菌叢組成との相関等から、異常な還元型 α ディフェンシンによる腸内細菌叢錯乱の関与を示し、CD 類似腸炎の発症及び進展に Paneth 細胞の機能異常を起点とする腸内細菌叢の錯乱を介した不適切な腸内エコシステムが大きく関与する過程を明らかにした。これにより、 α ディフェンシンによる腸管自然免疫と腸内細菌叢の制御を介する生体恒常性維持への貢献を解明した。さらに、 α ディフェンシンの異常によって非感染性疾患につながる様々な病態を生じる可能性を示した。

(2) Enteroid に対してマイクロインジェクション法で内腔側から食成分刺激や常在菌、非常菌を含む各種細菌刺激を加えて、刺激前後における顆粒分泌応答を高速共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、各種刺激による分泌誘導時間に複数のパターンを認めた。また、高精細イメージングの併用によって Paneth 細胞顆粒分泌様式を明らかにした。また、顆粒分泌応答と幹細胞ニッチ機能に繋がりのある共通のメカニズムを見いだした。さらに、モ

デルを用いた腸管を中心とする免疫系の解析および腸内細菌叢解析を行って、Paneth 細胞 α ディフェンシンの異常による腸管粘膜免疫の破綻メカニズムを明らかにした。

(3) CD モデルの小腸からソート回収した Paneth 細胞の transcriptome 解析を行い、顆粒形成、顆粒分泌や再生・分化に関わる細胞内シグナル関連分子発現の異常を対照と比較することで明らかにした。得られた Paneth 細胞内のシグナル伝達経路情報から、これまで不明だった異常な Paneth 細胞で生じている分子ネットワークの理解が大きく進んだ。また、 α ディフェンシン低下モデルを用いた自然免疫と獲得免疫の詳細な評価に加えて、腸内細菌叢の組成及び機能解析により、小腸上皮細胞が担う自然免疫の破綻が自然免疫と獲得免疫の総体としての腸管粘膜免疫系を含む腸内環境の恒常性を錯乱することをはじめて明らかにすると共に、Paneth 細胞 α ディフェンシンの異常を起点とする炎症素因の可能性を示した。さらに、腸炎モデルおよび非感染性疾患モデルにおいて Paneth 細胞 α ディフェンシンの異常が腸内エコシステムを破綻させる新規メカニズムを証明し、異常 Paneth 細胞の修復及び α ディフェンシンの量と質の正常化による新規 IBD 治療戦略を提唱した。

(4) インフォームド・コンセントを得た CD 及び UC 患者等の便中 Paneth 細胞 α ディフェンシンの質と量の両面の解析から、IBD における Paneth 細胞を起点とする腸内エコシステム制御異常の可能性を示した。以上より、Paneth 細胞 α ディフェンシンを標的とした新たな治療戦略の樹立に至った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 YONOICHI Sakura, HARA Yukako, ISHIDA Yuya, SHODA Asuka, KIMURA Mako, MURATA Midori, NUNOBIKI Sarika, ITO Makiko, YOSHIMOTO Ayano, MANTANI Youhei, YOKOYAMA Toshifumi, HIRANO Tetsushi, IKENAKA Yoshinori, YOKOI Yuki, AYABE Tokiyoshi, NAKAMURA Kiminori, HOSHI Nobuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on α -defensin secretion and gut microbiota in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 277 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.23-0514	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 Gan Li, Inamura Yuga, Shimizu Yu, Yokoi Yuki, Ohnishi Yuki, Song Zihao, Kumaki Yasuhiro, Kikukawa Takashi, Demura Makoto, Ito Masaaki, Ayabe Tokiyoshi, Nakamura Kiminori, Aizawa Tomoyasu	4. 巻 13
2. 論文標題 A Basic Study of the Effects of Mulberry Leaf Administration to Healthy C57BL/6 Mice on Gut Microbiota and Metabolites	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 1003 ~ 1003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo13091003	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 Wang Yi, Song Yuchi, Yan Shaonan, Hiramine Rina, Ohnishi Yuki, Yokoi Yuki, Nakamura Kiminori, Kikukawa Takashi, Ayabe Tokiyoshi, Aizawa Tomoyasu	4. 巻 12
2. 論文標題 Antimicrobial Properties and Mode of Action of Cryptdin-4, a Mouse α -Defensin Regulated by Peptide Redox Structures and Bacterial Cultivation Conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 1047 ~ 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics12061047	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 Zihao, Ohnishi Yuki, Osada Seiji, Gan Li, Jiang Jiayi, Hu Zhiyan, Kumeta Hiroyuki, Kumaki Yasuhiro, Yokoi Yuki, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Yamauchi Kazuo, Aizawa Tomoyasu	4. 巻 13
2. 論文標題 Application of Benchtop NMR for Metabolomics Study Using Feces of Mice with DSS-Induced Colitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 611 ~ 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo13050611	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, 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 -
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 綾部時芳	4. 巻 2
2. 論文標題 今だから聞きたい! Q&A . 抗菌ペプチドとは?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiome Science	6. 最初と最後の頁 55-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yonoichi S, Hara Y, Ishida Y, Shoda A, Kimura M, Murata M, Nunobiki S, Ito M, Yoshimoto A, Mantani Y, Yokoyama T, Hirano T, Ikenaka Y, Yokoi Y, Ayabe T, Nakamura K, Hoshi N	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of exposure to the neonicotinoid pesticide clothianidin on defensin secretion and gut microbiota in mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 277-284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.23-0514	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 Gan L, Inamura Y, Shimizu Y, Yokoi Y, Ohnishi Y, Song Z, Kumaki Y, Kikukawa T, Demura M, Ito M, Ayabe T, Nakamura K, Aizawa T	4. 巻 13
2. 論文標題 A Basic Study of the Effects of Mulberry Leaf Administration to Healthy C57BL/6 Mice on Gut Microbiota and Metabolites	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 1003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo13091003	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 Wang Y, Song Y, Yan S, Hiramine R, Ohnishi Y, Yokoi Y, Nakamura K, Kikukawa T, Ayabe T, Aizawa T	4. 巻 12
2. 論文標題 Antimicrobial Properties and Mode of Action of Cryptdin-4, a Mouse -Defensin Regulated by Peptide Redox Structures and Bacterial Cultivation Conditions	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antibiotics (Basel)	6. 最初と最後の頁 1047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antibiotics12061047	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 Z, Ohnishi Y, Osada S, Gan L, Jiang J, Hu Z, Kumeta H, Kumaki Y, Yokoi Y, Nakamura K, Ayabe T, Yamauchi K, Aizawa T	4. 巻 13
2. 論文標題 Application of Benchtop NMR for Metabolomics Study Using Feces of Mice with DSS-Induced Colitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo13050611	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 Y, Yamamura R, Yokoi Y, AyabeT, Ukawa S, Nakamura K, Okada E, Imae A, Nakagawa T, Tamakoshi A, Nakamura K	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 綾部時芳	4. 巻 2
2. 論文標題 今だから聞きたい! Q&A . 抗菌ペプチドとは?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Microbiome Science	6. 最初と最後の頁 55-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nakamura S, Nakamura K, Yokoi Y, Shimizu Y, Ohira S, Hagiwara M, Song Z, Gan L, Aizawa T, Hashimoto D, Teshima T, Ouellette AJ, Ayabe T	4. 巻 13
2. 論文標題 Decreased Paneth cell alpha-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 該当する

1. 著者名 Komatsu Y, Wada Y, Tabata F, Kawakami S, Takeda Y, Nakamura K, Ayabe T, Nakamura K, Kimura T, Tamakoshi A	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 645
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 Y, Wang Y, Yan S, Nakamura K, Kikukawa T, Ayabe T, Aizawa T	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 Chen X, Hashimoto D, Ebata K, Takahashi S, Shimizu Y, Shinozaki R, Hasegawa Y, Kikuchi R, Senjo H, Yoneda K, Zhang Z, Harada S, Hayase E, Ara T, Ohigashi H, Iwakura Y, Nakamura K, Ayabe T, Teshima T	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 of the United States of America	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 Ohira S, Yokoi Y, Ayabe T, Nakamura K	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 2023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 Funane T, Yokoi Y, Kiguchi M, Shinozaki R, Ayabe T, Atsumori H, Nishimura A, Nakamura K, Kandori A	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 -
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 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 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., Renaud 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 of the United States of America	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) 10.1073/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 該当する

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 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, Kikuchi Mani, Ukawa Shigekazu, Nakamura Koshi, Okada Emiko, Imae Akihiro, Nakagawa Takafumi, Yamamura Ryodai, Tamakoshi Akiko, Ayabe Tokiyoshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Lower human defensin 5 in elderly people compared to middle-aged is associated with differences in the intestinal microbiota composition: the DOSANCO Health Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 GeroScience	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/s11357-021-00398-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 Suzuki Kosuke, Nakamura Kiminori, Shimizu Yu, Yokoi Yuki, Ohira Shuya, Hagiwara Mizu, Wang Yi, Song Yuchi, Aizawa Tomoyasu, Ayabe Tokiyoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Decrease of α -defensin impairs intestinal metabolite homeostasis via dysbiosis in mouse chronic social defeat stress model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-021-89308-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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 清水由宇、山村凌大、横井友樹、綾部時芳、鶴川重和、中村幸志、岡田恵美子、今江章宏、中川貴史、玉腰暁子、中村公則
2. 発表標題 短眠はPaneth細胞 -defensin分泌量の低値および短鎖脂肪酸の産生量低下を伴う腸内細菌叢組成の攪乱に関する
3. 学会等名 第27回腸内細菌学会学術集会 ワークショップ
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Yokoi, Shuya Ohira, Haruto Matsuoka, Shota Takemi, Tokiyoshi Ayabe, Kiminori Nakamura
2. 発表標題 Selective Paneth cell granule secretion in response to pathogenic and commensal bacteria in enteric mucosal immunity
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 Paneth細胞が担う免疫/共生の異常による腸内細菌叢の攪乱を介する疾患発症
3. 学会等名 第51回日本潰瘍学会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 清水由宇、山村凌大、横井友樹、綾部時芳、鶴川重和、中村幸志、岡田恵美子、今江章宏、中川貴史、玉腰暁子、中村公則
2. 発表標題 短眠はPaneth細胞 -defensin分泌量の低値および短鎖脂肪酸の産生量低下を伴う腸内細菌叢組成の攪乱に関する
3. 学会等名 第27回腸内細菌学会学術集会（ワークショップ）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yuki Yokoi, Shuya Ohira, Haruto Matsuoka, Shota Takemi, Tokiyoshi Ayabe, Kiminori Nakamura
2. 発表標題 Selective Paneth cell granule secretion in response to pathogenic and commensal bacteria in enteric mucosal immunity
3. 学会等名 第52回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 Paneth細胞が担う免疫/共生の異常による腸内細菌叢の攪乱を介する疾患発症
3. 学会等名 GI Week2024 第51回日本潰瘍学会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 清水由宇、中村公則、菊池摩仁、鵜川重和、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 Zihao Song, Yuki Ohnishi, Seiji Osada, Li Gan, Jiayi Jiang, Zhiyan Hu, Hiroyuki Kumeta, Yasuhiro Kumaki, Kiminori Nakamura, Tokiyoshi Ayabe, Kazuo Yamauchi, Tomoyasu Aizawa
2. 発表標題 Application of a bench-top NMR instrument for omics studies of gut microbiota metabolites
3. 学会等名 第60回日本生物物理学会年会
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集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宋子豪、大西裕季、長田誠司、甘莉、蔣佳稀、胡知彦、久米田博之、熊木康裕、中村公則、綾部時芳、山内一夫、相沢智康
2. 発表標題 ベンチトップ NMR による炎症性腸疾患モデルマウスのメタボロミクス研究
3. 学会等名 第61回NMR討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Yokoi, Shuya Ohira, Haruto Matsuoka, Yuito Kaibori, Ryuga Shinozaki, Tokiyoshi Ayabe, Kiminori Nakamura
2. 発表標題 Regulation of Paneth cell granule secretion by selective sensing of pathogenic and commensal bacteria in intestinal homeostasis
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 ワークショップ
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shuya Ohira, Yuki Yokoi, Yuito Kaibori, Yu Shimizu, Tokiyoshi Ayabe, Kiminori Nakamura
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 綾部時芳
2. 発表標題 ディフェンシンが担う腸内細菌叢制御と予防医療
3. 学会等名 第62回自然免疫賦活技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 腸内細菌との共生～その破綻による疾患
3. 学会等名 腸内フローラを考える会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 共生メカニズムからみた腸内細菌と疾患
3. 学会等名 本消化器病学会北海道支部 第25回教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2023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. Host-Microbe Biology（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 -Defensin Induces Dysbiosis and Ileitis in a Murine Model of Crohn's Disease
3. 学会等名 World Microbe Forum. Host-Microbe Biology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 綾部時芳、横井友樹、中村公則
2. 発表標題 抗菌ペプチドから粘膜免疫を理解する
3. 学会等名 第58回日本消化器免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2021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 第17回腸内細菌をターゲットとした食品開発研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022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 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 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 ワークショップ
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 綾部時芳	4. 発行年 2024年
2. 出版社 株式会社メジカルビュー社	5. 総ページ数 447
3. 書名 プレコンセプションケア	

〔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
---------	---------

米国	University of Southern California			
----	-----------------------------------	--	--	--