

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15460

研究課題名（和文）Paneth細胞分泌メカニズムから紐解く腸管粘膜免疫システムの解明

研究課題名（英文）Understanding the intestinal mucosal immune system through revealing mechanisms of Paneth cell secretion

研究代表者

横井 友樹（Yokoi, Yuki）

北海道大学・先端生命科学研究院・助教

研究者番号：10895824

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：小腸上皮細胞の一系統であるPaneth細胞は抗菌ペプチド α -defensinを含む顆粒を分泌することで腸管自然免疫を担っているが、リガンド認識から顆粒分泌応答に至る分子メカニズムはこれまで不明であった。本研究はアセチルコリンによって誘導されるPaneth細胞顆粒分泌の細胞内シグナル伝達経路および腸内へのサルモネラ生菌侵入を上皮細胞がセンシングし、細胞間カルシウム伝播によりPaneth細胞顆粒分泌が誘導されるまでの上皮間情報伝達を示した。これらの結果より、宿主細胞が互いにネットワークを形成してPaneth細胞顆粒分泌を制御することで、生体恒常性を維持する腸管粘膜免疫システムの一部を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、Paneth細胞はコリン作動性刺激や細菌刺激に応答して顆粒を分泌することが知られていたが、リガンドがどこで認識され、その情報がどのような経路を辿ることで顆粒分泌に至るのかという分子メカニズムは全く理解されていなかった。本研究は、Paneth細胞顆粒分泌における起点から終点まで、リガンドごとに異なる経路を証明したことで、腸管自然免疫応答の新たなメカニズムを示した。このことは、生体恒常性を維持する複雑な腸管粘膜免疫システムの理解にPaneth細胞という切り口から新知見をもたらし、粘膜免疫破綻が関与する様々な疾患の予防法や治療法開発に貢献することから大きな学術的・社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：Paneth cells, a lineage of small intestinal epithelial cells, secrete granules rich in antimicrobial peptide α -defensin, and are responsible for innate enteric immunity. However, the molecular mechanisms from ligand sensing to granule secretory responses have been remain unknown. This study showed the intracellular signaling pathway of Paneth cell granule secretion induced by acetylcholine and the cell-cell communication of epithelial cells from sensing of Salmonella invasion into the lumen to Paneth cell granule secretion induced by intercellular calcium wave. These results revealed an aspect of the enteric mucosal immune system maintaining homeostasis by regulating Paneth cell granule secretion through the host cell network.

研究分野：腸管粘膜免疫

キーワード：腸管粘膜免疫 自然免疫 Paneth細胞 α -defensin 細胞間情報伝達

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腸上皮細胞は体内と外界を隔てる最前線に位置しており、常に食べ物や共に侵入する細菌、ウイルスなどの病原体および共生する約 40 兆個の常在腸内細菌に晒されている。これら異物の適切な「排除と共生」の選択は腸上皮細胞および上皮下の免疫細胞、間葉系細胞や神経細胞などで構成される腸管粘膜免疫系によって厳密に制御されていると考えられる。その中で、小腸上皮細胞の一系統である Paneth 細胞は抗菌ペプチド α -defensin を豊富に含む細胞質顆粒をコリン作動性刺激や細菌刺激に応答して腸管内腔へ分泌することで感染防御に寄与している (Ayabe T *et al.*, *Nat. Immunol.* 2000)。実際、活性型 α -defensin を消失させたマウスではサルモネラ菌 (*S. typhimurium*) 経口感染による致死率が有意に上昇する (Wilson CL *et al.*, *Science* 1999)。さらに、本研究代表者の所属研究室で、 α -defensin が病原菌や日和見菌に対して強力な殺菌活性を有する一方、常在菌に対してはほとんど殺菌活性を示さないことを報告しており (Masuda K *et al.*, *J. Innate Immun.*, 2011)、Paneth 細胞が顆粒を分泌し、腸内の「排除と共生」を制御することで生体恒常性維持を司る、自然免疫の主要なエフェクター細胞であることが知られている。本研究代表者はこれまで、小腸上皮細胞だけで構成される三次元培養系エンテロイド (小腸上皮オルガノイド) を用いて、Paneth 細胞が基底膜側から神経伝達物質であるコリン作動性リガンドに応答する一方、内腔側からサルモネラ生菌やその菌体成分であるリボポリサッカライドに応答して顆粒を分泌するという細胞極性依存的なリガンドセンシングを報告してきた (Yokoi Y *et al.*, *Sci. Rep.* 2019)。しかし、Paneth 細胞がこれらのリガンドをどのように認識し、顆粒分泌至るのかという腸管自然免疫における分泌メカニズムの全体像は未だ不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、腸管粘膜免疫を担う細胞の中で Paneth 細胞に着目し、様々なリガンドによる刺激が腸上皮細胞や上皮細胞群で構成される細胞間コミュニケーションによって最終的に Paneth 細胞へ伝達されることで顆粒分泌が制御されるのではないかという仮説を立て、Paneth 細胞への情報伝達経路とその分子メカニズムを明らかにする。本研究によって、Paneth 細胞を起点とする腸管粘膜免疫制御における細胞間ネットワークを解明し、腸内細菌、多種多様な宿主細胞、食などが相互作用し合う複雑な腸管粘膜免疫システムによる生体恒常性維持機構の理解を目指す。

3. 研究の方法

(1) Paneth 細胞顆粒分泌応答の可視化解析: エンテロイドは、マウスの近位側空腸を摘出し、EDTA-HBSS (-) 中で激しく振とうすることで単離した小腸陰窩を Matrigel 中に包埋し、EGF、Noggin、R-spondin1 を含む培地中で 3~4 日培養することで得た。エンテロイドを包埋したガラススペースディッシュを顕微鏡のステージトップインキュベータ上に固定し、共焦点レーザー顕微鏡を用いた time-lapse 観察することでアセチルコリン (ACh) に応答した Paneth 細胞顆粒分泌を可視化し、定量化した。ACh に応答した顆粒分泌の細胞内シグナル伝達経路を明らかにするために各種 ACh 受容体阻害剤、Protein kinase C (PKC) ノックアウトマウスを用いてアセチルコリン刺激時の顆粒分泌を解析した。

(2) 免疫組織学的解析: CAG-tdTomato マウスをイソフルランによって深麻酔し、4% paraformaldehyde (PFA) によって灌流固定を行った。小腸を摘出後、綿棒を用いて漿膜を剥がして縦切開し、室温 4% PFA 中にて 2 時間の浸漬固定を行った。サンプルは室温 1% Triton X-100 中で一晩浸透処理し、1% Triton X-100 / 10% 正常ヤギ血清中にて 4°C で一晩ブロッキングした。その後、コリン作動性神経マーカーである Choline acetyltransferase (ChAT) と神経細胞マーカー PGP9.5、間葉系細胞マーカー Vimentin または T 細胞マーカー CD3 に対する抗体を 4°C で一日反応させた後、DAPI により核染色をした。染色した小腸組織は RapiClear 1.52 で透明化し、共焦点レーザー顕微鏡でイメージングすることで、粘膜下層における ChAT + 細胞の局在および細胞種を解析した。

(3) カルシウムイメージング: 蛍光カルシウムセンサーである GCaMP6 を全身で発現する CAG-

GCaMP6-mCherry マウスの小腸から作出した GCaMP6 エンテロイドの内腔へ *S. typhimurium* *PhoP* 生菌をマイクロインジェクションし、高速 Z ステージを装備した共焦点レーザー顕微鏡を用いた高速 3D time-lapse 観察による細胞内カルシウムイメージングを行うことで、上皮細胞間カルシウム伝播を解析した。また、細胞間カルシウム伝播に関わるギャップ結合の阻害剤 CBX、プリン受容体の阻害剤をエンテロイドの培地中へ添加し、30 分間インキュベートした後、*S. typhimurium* *PhoP* 生菌を GCaMP6 エンテロイド内腔へ導入して、細胞内カルシウム動態を解析した。さらに、プリン受容体リガンドである ADP をエンテロイド培地中に添加した時の Paneth 細胞における細胞内カルシウム動態および顆粒分泌を time-lapse 観察により評価した。

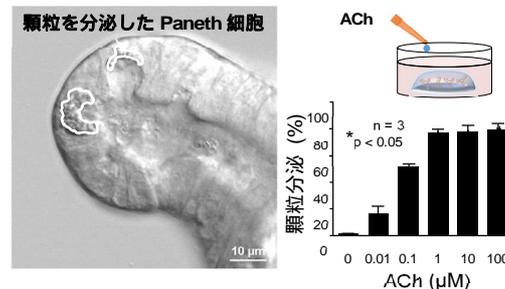
4. 研究成果

(1) アセチルコリンに応答した Paneth 細胞顆粒分泌機構の解明

研究代表者らは以前 Paneth 細胞が基底膜側からのコリン作動性アゴニストの刺激に応答して顆粒を分泌することを報告した。そこでまず、陰窩基底直下の粘膜下層において、内在性コリン作動性リガンドである ACh を産生する上皮細胞が存在するかどうかを明らかにするために、Paneth 細胞と粘膜下層におけるコリン作動性神経の局在を可視化することを試みた。小腸陰窩において Paneth 細胞が tdTomato を強発現する CAG-tdTomato マウス (Yokoi Y *et al.*, BBRC 2021) を用いて、ACh 合成酵素である ChAT の免疫蛍光染色をしたところ、粘膜下層のおよび tdTomato^{high} Paneth 細胞基底膜表面に神経細胞マーカーである PGP9.5 と ChAT が共局在していた。Paneth 細胞基底部の縦断面画像から ChAT+神経線維が Paneth 細胞の基底膜側近傍に局在していた。一方、粘膜下層の Paneth 細胞近傍に存在する CD3+T 細胞、vimentin+間葉系細胞および Paneth 細胞を含む小腸上皮細胞は ChAT を発現していなかった。以上の結果は、上皮コリン作動神経が ACh を Paneth 細胞に供給していることを示唆している。

次に ACh による Paneth 細胞の顆粒分泌応答とその細胞内シグナル伝達経路を解析するために、エンテロイド培地中に ACh を添加した。

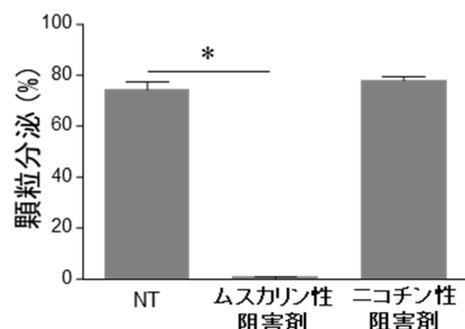
Paneth 細胞は直ちに顆粒をエンテロイド内腔側に向かって分泌し始め、刺激開始から約 5 分後にはほとんどすべての顆粒が放出されたことから、ACh に応答して顆粒を分泌することを確認した。ACh 刺激前後の Paneth 細胞顆粒面積を測定することで顆粒分泌を定量化すると、Paneth 細胞の顆粒分泌応答は ACh 濃度依存的であった (図 1)。



(図 1) ACh に応答した Paneth 細胞

また、ACh 刺激直後に Paneth 細胞質内カルシウム濃度上昇を認めた。次に、Paneth 細胞における ACh 受容体を明らかにするために、ムスカリン性 ACh 受容体およびニコチン性 ACh 受容体それぞれに選択的な阻害剤で処理したエンテロイドにおける Paneth 細胞の顆粒分泌を評価した。Paneth 細胞はムスカリン性 ACh 受容体阻害剤でカルシウム濃度上昇および顆粒分泌が完全に抑制されたのに対し、ニコチン性 ACh 受容体ではどちらも全く抑制されなかった (図 2)。以上の結果は Paneth 細胞がムスカリン性 ACh 受容体で ACh を認識し、細胞質内カルシウム濃度上昇によって顆粒を分泌することを表す。G タンパク質共役受容体であるムスカリン性 ACh 受容体から下流の細胞内シグナル経路として、

G タンパク質の活性化により、phospholipase C を介して PKC の活性化が分泌を促進することがランゲルハンス島 β 細胞やクロム親和性細胞などの分泌細胞で知られている。本研究代表者は Paneth 細胞顆粒分泌におけるシグナル経路を明らかにするために、conventional PKC (cPKC) および novel PKC (nPKC) を標的としてノックアウトしたエンテロイドを用いて顆粒分泌評価を行った。cPKC をノックアウトしたエンテロイドでは顆粒分泌が野生型と比べて有意に抑制された一方、nPKC ノックアウトエンテロイドでは顆粒分泌の抑制は認められなかった (図 3)。以上の結果から、ACh による Paneth 細胞顆粒分泌は cPKC の活性化によって誘導されることが示された。以上より、ACh に応答して Paneth 細胞はムスカリン性 ACh 受容体から細胞質内カルシウム濃度上昇お



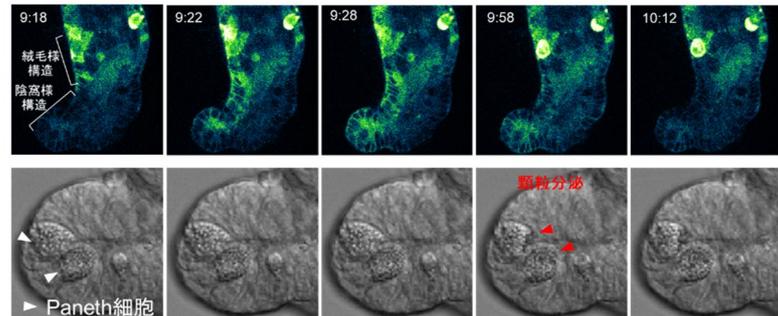
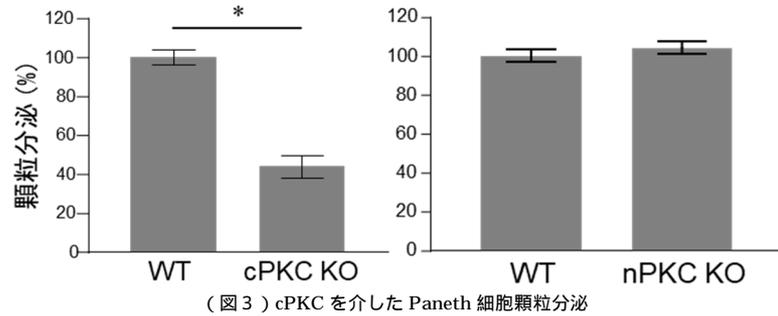
(図 2) ムスカリン性 ACh 受容体阻害剤による Paneth 細胞顆粒分泌の抑制

よび cPKC 活性化を介して顆粒分泌に至る分子メカニズムが示された。

(2) 細菌刺激の上皮細胞間伝播による Paneth 細胞顆粒分泌機構の解明

内腔側からのサルモネラ生菌に反応した Paneth 細胞顆粒

分泌のメカニズムを明らかにするために、*S. typhimurium* *PhoP* 生菌をエンテロイド内腔へ導入した時の Paneth 細胞を含む腸上皮細胞の細胞質内カルシウム動態を評価した。*S. typhimurium* *PhoP* 生菌を導入すると、断続的に絨毛様構造における上皮細胞のカルシウム上昇が隣接する細胞に伝播していく細胞間カルシウムウェーブが認められた。細胞間カルシウムウェーブは陰窩様構造基底部に伝播して Paneth 細胞の細胞内カルシウム濃度が上昇後、Paneth 細胞は顆粒を分泌した(図4)。細胞間カルシウム伝播に関わることが知られているギャップ結合の阻害剤でエンテロイドを処理すると、細菌導入時の細胞間カルシウムウェーブが抑制されなかった一方、プリン受容体阻害剤でエンテロイドを処理すると、細胞間カルシウムウェーブはほとんどが抑制され、Paneth 細胞は顆粒を分泌しなかった。プリン受容体は ADP をリガンドとすることから、エンテロイド培地中に ADP を添加したところ、Paneth 細胞の細胞内カルシウム濃度が上昇し、顆粒を分泌した。以上の結果より、腸内へ侵入した病原菌に反応して、プリン受容体を介した ADP のパラクラインによって引き起こされる上皮細胞間カルシウム伝播によって Paneth 細胞が顆粒分泌に至るメカニズムを明らかにした。



(図4) *S.typhimurium* 導入による小腸上皮間カルシウム伝播

本研究は、上皮細胞によるアセチルコリンを介した Paneth 細胞顆粒分泌制御および腸内への病原菌侵入に反応した小腸上皮細胞同士の細胞間情報伝達による自然免疫応答という腸管粘膜免疫の新しいメカニズムを明らかにした。このことは、Paneth 細胞を起点として腸管粘膜免疫システムが生体恒常性を維持する機構の理解と Paneth 細胞α-defensin 分泌に着目した粘膜免疫破綻に関わる様々な疾患の新たな予防法、治療法の開発に貢献する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10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 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 α -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 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 Funane Tsukasa, Yokoi Yuki, Kikuchi Mani, 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 of the United States of America	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 該当する

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 9915
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14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 2件)

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 松下稜, 横井友樹, 大平修也, 松岡温音, 竹見祥大, 中村公則
2. 発表標題 Establishment of a high-efficient method for generating transgenic enteroid revealing intestinal epithelial function
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 横井友樹, 大平修也, 綾部時芳, 中村公則
2. 発表標題 病原菌と共生菌に対する選択的なPaneth細胞顆粒分泌調節による自然免疫と共生のメカニズム
3. 学会等名 令和4年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2023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 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
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, 横井友樹, 高桑明子, 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 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（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Yokoi, Shuya Ohira, Mani Kikuchi, Tokiyoshi Ayabe, Kiminori Nakamura
2. 発表標題 The mechanism of acetylcholine-induced Paneth cell secretory responses in innate enteric immunity
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大平修也、横井友樹、菊池摩仁、八塚夏美、綾部時芳、中村公則
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 The mechanism for effects of maternal high-fat diet on the development of Paneth cells in offspring
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 横井友樹、中村公則、高桑明子、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 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 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 2021（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 2021（国際学会）
4. 発表年 2021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
---------	---------