

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02788

研究課題名(和文) Paneth細胞が担う腸内環境制御とその修復による炎症性腸疾患の新規治療戦略

研究課題名(英文) Regulation of intestinal environment by Paneth cells and new therapeutic strategy for inflammatory bowel disease

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・教授

研究者番号：90301019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：小腸上皮のPaneth細胞が分泌する抗菌ペプチド、ディフェンシンは腸内細菌叢を制御することに着目してPaneth細胞分泌を可視化し、分泌誘導刺激に内腔側または基底膜側からという選択性があること、分泌後に顆粒を再形成することを明らかにし、自然免疫および腸内細菌との共生におけるPaneth細胞のダイナミックな機能を示した。クローン病モデルマウスで病態進展に伴うディフェンシンの質と量の異常と腸内細菌叢破綻の相関をはじめ明らかにし、腸内環境の統御から炎症性腸疾患の治療戦略を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Paneth細胞の顆粒分泌評価系を確立し、コリン作動性刺激や細菌刺激でディフェンシンを分泌することが示されて以来長年ディベートが続いていたPaneth細胞分泌応答の重要な課題を解決した学術的意義を有する。また、クローン病モデルマウスでPaneth細胞の過剰な小胞体ストレスがディフェンシンの質的異常を生じ、還元型ディフェンシン分泌が腸内細菌叢破綻と腸炎進展を起こすことを示し、クローン病の病態理解と新規治療開発に新しい方向性を与えた学術的・社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：Focusing on the regulation of the intestinal microbiota by antimicrobial peptide alpha-defensin secreted by Paneth cells in the small intestine, secretory responses of Paneth cells were visualized and revealed the site-selective granule secretory stimulation, i.e., lumen side or basal side, and the granule replenishment after secretion. This study clarified for the first time the correlation between abnormalities in quality and quantity of alpha-defensin and disruption of the intestinal microbiota, dysbiosis, associated with disease progression in Crohn's disease model mice, and further presented novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease in the light of regulating the intestinal environment.

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 腸内細菌 ディフェンシン 腸内環境 クローン病 小胞体ストレス

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 腸は病原体をすばやく排除する自然免疫が働くと同時に、腸内細菌叢を構成する常在菌と共生することで腸内環境の恒常性を維持している。一方で、腸内細菌叢の組成異常 (dysbiosis) が様々な疾病に関与することが報告されている。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) の患者数は本邦で増え続け、病因が未だ不明で寛解を得ても再燃を繰り返すために患者が抱える問題は大きく、病因究明と新規治療法が求められている。

(2) 抗菌ペプチドは自然免疫の主要な作用因子であり、中でも  $\alpha$  ディフェンシン ( $\alpha$ -defensin: ヒト HD5, マウス cryptdin) は、強力な *in vitro* 殺菌活性が報告されている (Ayabe et al., *Nat Immunol* 2000)。消化管では上皮細胞が外界とも言える消化管内腔と接しており、小腸陰窩の基底部に位置する Paneth 細胞の細胞内顆粒だけに  $\alpha$ -defensin が発現する。Paneth 細胞は細菌刺激やコリン作動性神経刺激にすばやく反応して  $\alpha$ -defensin を小腸内腔に分泌することが報告されている。分泌された  $\alpha$ -defensin は強力な殺菌作用を示し病原体を排除する。その一方で、腸は莫大な数の常在菌と共生している。本研究代表者らは、cryptdin は病原菌を強く殺菌するが、常在菌にはほとんど殺菌活性を示さず、その選択性によって腸内細菌叢を制御すること、異常な高次構造を持つ還元型 cryptdin は病原菌だけでなく常在菌も殺菌してしまうことを示してきた (Masuda K et al., *J Innate Immun* 2011)。また、ヒト HD5 をマウス Paneth 細胞に遺伝子導入すると、小腸の細菌叢組成が著しく変化することが報告された (Salzman NH et al., *Nat Immunol* 2010)。すなわち、 $\alpha$ -defensin は病原菌を選択的に殺菌し、その高次構造が病原体の排除と常在菌との共生に深く関与すると考えられる。さらに、 $\alpha$ -defensin が盲腸から直腸に至る大腸内腔にも殺菌活性を保って存在し、大腸の細菌叢組成に影響することを示してきた (Nakamura et al., *Anal Biochem* 2013)。

(3) 一方、CD の感受性遺伝子として、微生物認識受容体 *Nod2*、オートファジー関連 *Atg16L1*、小胞体ストレス応答関連 *XBPI* や *AGR2* など多くの Paneth 細胞に由来する分子異常が報告され、*Atg16L1* や *XBPI* を欠損するマウスは Paneth 細胞の顆粒形成異常と腸炎が生じることが知られている。また、CD 患者の *XBPI* に一遺伝子多型と Paneth 細胞異常が報告された。これまでに HD5 の高次構造の異常すなわち質的異常を持つ CD 患者が報告されており、異常 HD5 は殺菌活性が低下することが示唆されている。しかしながら、これらの異常と  $\alpha$ -defensin の関係や IBD 発症に至るメカニズムは未だ全く不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究は、腸内細菌叢の破綻である dysbiosis を腸における排除と共生に関わるメカニズムの総体として捉えて、Paneth 細胞が分泌する  $\alpha$ -defensin が担う自然免疫と腸内細菌が関与する腸内環

境を解明することで、dysbiosis を介する新たな視点から炎症性腸疾患の新規治療法を提案することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) Paneth 細胞が分泌する $\alpha$ -defensin が腸内細菌叢の組成を制御することに着目し、C57BL/6 マウスより得た単離小腸陰窩を Matrigel で包埋した小腸上皮細胞の三次元培養系である enteroid と microinjection 法を用いて、Paneth 細胞の顆粒分泌応答を共焦点レーザー顕微鏡 time-lapse 観察により可視化し、定量化した。また、この系を用いて、神経伝達因子およびリポポリサッカライド刺激の加わる方向（基底膜側および内腔側）による Paneth 細胞の顆粒分泌応答の選択性について解析した。さらには、Paneth 細胞の顆粒再形成を解析した。

(2) CD に類似する回腸炎を自然発症する SAMP1/YitFc マウスの Paneth 細胞が分泌する $\alpha$ -defensin について、電気泳動法を駆使した高次構造（酸化型または還元型）評価法を新たに開発した。そして、sandwich ELISA での酸化型 $\alpha$ -defensin 定量値とも比較して、病態進展に伴う質と量の両面での $\alpha$ -defensin 異常の有無を解析した。また、病態進展に伴う腸管炎症所見のスコア化、免疫染色した小腸組織の共焦点レーザー顕微鏡および電子顕微鏡観察等によって Paneth 細胞の形態・機能を腸炎発症前から発症後まで経時的に解析し、それぞれの相関を評価した。さらに、詳細な腸内細菌叢解析を行い、各因子との相関解析によって $\alpha$ -defensin の質が及ぼす影響を評価した。

### 4. 研究成果

(1) Enteroid 評価系に共焦点レーザー顕微鏡 time lapse 画像解析、Western blotting による免疫・生化学的解析等を組合せ、腸内環境因子による Paneth 細胞のすばやい顆粒分泌応答を明らかにした。また、コリン作動性刺激による顆粒分泌メカニズムについて、Paneth 細胞の受容体発現から顆粒分泌へ至る分子機構を明らかにした。さらに、SAMP1/YitFc マウスを用いて、腸内環境における $\alpha$ -defensin の質的異常すなわち還元型 $\alpha$ -defensin による dysbiosis という視点からはじめて、正常な酸化型 $\alpha$ -defensin と異常な還元型 $\alpha$ -defensin を区別できるように新たに開発した電気泳動法および Western blotting で、ミスフォールディングを起こした異常な還元型 $\alpha$ -defensin を便中においてはじめて検出、定量化した。SAMP1/YitFc マウスの Paneth 細胞における小胞体ストレス関連分子をはじめとする病態関連遺伝子発現を発症前から経時的に解析して、病態の進展に伴う Paneth 細胞の形態および機能異常を明らかにした。モデルマウスから enteroid を作製して、標的分子の動態および顆粒分泌反応を指標としながら Paneth 細胞を解析して、腸炎の発症・進展に関与する分子メカニズムの一端を明らかにした。そして、 $\alpha$ -defensin の高次構造評価および sandwich ELISA での定量により、発症と病態進展に伴う質と量の両面における $\alpha$ -defensin の異常を見出し、腸内細菌叢破綻および腸炎の発症・進展との相関を示した。加えて、臨床検体を用いて便中の HD5 をはじめて

定量した。これらにより、CDをはじめとする **dysbiosis** が関与する疾患の新規治療法開発に向けて新しい方向性を与える成果を挙げた。

(2) 本研究は、**SAMP1/YitFc** マウスにみられる異常 **Paneth** 細胞における小胞体ストレスと高次構造が異常な  **$\alpha$ -defensin** である還元型  **$\alpha$ -defensin** 分泌との関係を詳細に解析し、それらの密接な関連を示すとともに、 **$\alpha$ -defensin** の高次構造異常、腸炎の重症度、腸内細菌叢の多様性、および属・種レベルにおける腸内細菌叢組成の間における相関を明らかにした。また、炎症性腸疾患患者の臨床検体を用いて **Paneth** 細胞の形態、 **$\alpha$ -defensin** 分泌量および臨床所見などの解析を行い病態との関連を評価した。これらの得られた分子および細胞情報を基に、**Paneth** 細胞が分泌する  **$\alpha$ -defensin** が担う自然免疫と腸内細菌が形成する腸内環境の新たな恒常性維持機構を提唱した。さらには、それらの恒常性の破綻がクローン病発症および進展につながる可能性を示し、異常な **Paneth** 細胞  **$\alpha$ -defensin** の修復による炎症性腸疾患の治療戦略を示した。

(3) **Paneth** 細胞が分泌する  **$\alpha$ -defensin** が腸内細菌叢を制御することから、**Paneth** 細胞の顆粒分泌を可視化・定量化して、分泌誘導刺激に内腔側または基底膜側からという選択性があること、さらには、分泌後に顆粒を再形成することを明らかにしたことによって、自然免疫、再生および腸内細菌との共生における **Paneth** 細胞のダイナミックな機能を示した。**CD** モデルで病態進展に伴う  **$\alpha$ -defensin** の質と量の異常と腸内細菌叢破綻の相関をはじめて明らかにし、 **$\alpha$ -defensin** による腸内環境の統御という視点から炎症性腸疾患の新たな治療戦略を示した。本研究は、**Paneth** 細胞の顆粒分泌評価系を確立することによって、2000年にコリン作動性刺激や細菌刺激で  **$\alpha$ -defensin** を分泌することが示されて以来長年ディベートが続いていた **Paneth** 細胞分泌応答の重要な課題を解決した学術的意義がある。また、**CD** モデルマウスで **Paneth** 細胞の過剰な小胞体ストレスが  **$\alpha$ -defensin** の質的異常を生じ、分泌された還元型  **$\alpha$ -defensin** が腸内細菌叢の破綻および腸炎進展と相関することをはじめて明らかにして、**CD** の病態理解と新規治療法開発に新規方向性を与えた今後につながる大きな学術的・社会的意義がある。

## 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 3件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Yokoi Y, Adachi T, Sugimoto R, Kikuchi M, Ayabe T, Nakamura K	4. 巻 545
2. 論文標題 Simultaneous real-time analysis of Paneth cell and intestinal stem cell response to interferon- by a novel stem cell niche tracking method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	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 Nakamura K, Yokoi Y, Fukaya R, Ohira S, Shinozaki R, Nishida T, Kikuchi M, Ayabe T	4. 巻 11
2. 論文標題 Expression and localization of Paneth cells and their alpha-defensins in the small intestine of adult mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 570296
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 Hanyu H, Yokoi Y, Nakamura K, Ayabe T, Tanaka K, Uno K, Miyajima K, Saito Y, Iwatsuki K, Shimizu M, Tadaishi M, Kobayashi-Hattori K	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
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shimizu Y, Nakamura K, Yoshii A, Yokoi Y, Kikuchi M, Shinozaki R, Nakamura S, Ohira S, Sugimoto R, Ayabe T	4. 巻 3
2. 論文標題 Paneth cell alpha-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 e201900592
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 Yokoi Y, Adachi T, Sugimoto R, Kikuchi M, Ayabe T, Nakamura K	4. 巻 545
2. 論文標題 Simultaneous real-time analysis of Paneth cell and intestinal stem cell response to interferon- by a novel stem cell niche tracking method	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	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 Nakamura K, Yokoi Y, Fukaya R, Ohira S, Shinozaki R, Nishida T, Kikuchi M, Ayabe T	4. 巻 11
2. 論文標題 Expression and localization of Paneth cells and their alpha-defensins in the small intestine of adult mouse	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 570296
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 Hanyu H, Yokoi Y, Nakamura K, Ayabe T, Tanaka K, Uno K, Miyajima K, Saito Y, Iwatsuki K, Shimizu M, Tadaishi M, Kobayashi-Hattori K	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
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Nakamura K, Yoshii A, Yokoi Y, Kikuchi M, Shinozaki R, Nakamura S, Ohira S, Sugimoto R, Ayabe T	4. 巻 3
2. 論文標題 Paneth cell alpha-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 e201900592
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 Komatsu Y, Shimizu Y, Yamano M, Kikuchi M, Nakamura K, Ayabe T, Aizawa T	4. 巻 16
2. 論文標題 Disease progression-associated alterations in fecal metabololies 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 48
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirabayashi Y, Nakamura K, Sonehara T, Suzuki D, Hanzawa S, Shimizu Y, Aizawa T, Nakamura K, Tamakoshi A, Ayabe T	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 A-0081
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura R, Nakamura K, Kitada N, Aizawa T, Shimizu Y, Nakamura K, Ayabe T, Kimura T, Tamakoshi A	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 Biosci Microbiota Food 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takakuwa A, Nakamura K, Kikuchi M, Sugimoto R, Ohira S, Yokoi Y, Ayabe T	4. 巻 11
2. 論文標題 Butyric acid and leucine induce alpha-defensin secretion from small intestinal Paneth cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu11112817	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, Sakuragi N, Nakamura K, Taira T, Ayabe T, Fukui A	4. 巻 55
2. 論文標題 A simple culture method for liver and intestinal tissue-resident macrophages from neonatal mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 In Vitro Cell Dev Biol - Animal	6. 最初と最後の頁 436-444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11626-019-00359-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 Yokoi Yuki, Nakamura Kiminori, Yoneda Tsukasa, Kikuchi Mani, Sugimoto Rina, Shimizu Yu, Ayabe Tokiyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Paneth cell granule dynamics on secretory responses to bacterial stimuli in enteroids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-39610-7	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 Pillai Meenu R., Mihi Belgacem, Ishiwata Kenji, Nakamura Kiminori, Sakuragi Naoya, Finkelstein David B., McGargill Maureen A., Nakayama Toshinori, Ayabe Tokiyoshi, Coleman Mathew L., Bix Mark	4. 巻 14
2. 論文標題 Myc-induced nuclear antigen constrains a latent intestinal epithelial cell-intrinsic anthelmintic pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0211244	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 Eriguchi Yoshihiro, Nakamura Kiminori, Yokoi Yuki, Sugimoto Rina, Takahashi Shuichiro, Hashimoto Daigo, Teshima Takanori, Ayabe Tokiyoshi, Selsted Michael E., Ouellette Andre J.	4. 巻 3
2. 論文標題 Essential role of IFN- in T cell-associated intestinal inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.121886	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 Yaguchi Kan, Yamamoto Takahiro, Shimada Masaya, Sugimoto Rina, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Uehara Ryota	4. 巻 504
2. 論文標題 Ploidy-dependent change in cyclin D2 expression and sensitization to cdk4/6 inhibition in human somatic haploid cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 231 ~ 237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.08.160	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 Cobo Eduardo R., Holani Ravi, Moreau France, Nakamura Kiminori, Ayabe Tokiyoshi, Mastroianni Jennifer R., Ouellette Andre, Chadee Kris	4. 巻 86
2. 論文標題 Entamoeba histolytica Alters Ileal Paneth Cell Functions in Intact and Muc2 Mucin Deficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e00208 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00208-18	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

〔学会発表〕 計49件 (うち招待講演 15件 / うち国際学会 7件)

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alpha-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 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 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 子安惟、中岡慎、菊池摩仁、中村公則、綾部時芳
2. 発表標題 桑葉摂取によるalpha-defensinと腸内細菌叢の経時変化に対する統計解析
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、綾部時芳、奥村利勝
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

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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 萩原 瑞、中村公則、中村駿太、八塚夏美、杉本理菜、横井友樹、綾部時芳
2. 発表標題 食を介したPaneth細胞の機能異常に基づくNASH発症メカニズムの解明
3. 学会等名 令和2年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松さゆり、中安亜希、大島永心、新藤壮剛、今井啓雄、伯川美穂、杉山宗太郎、綾部時芳、中村公則、山根拓実、大石祐一、岩槻 健
2. 発表標題 壺長類T1R1およびT1R2抗体の作製
3. 学会等名 本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021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 シンポジウムI (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 Paneth細胞が担う腸内細菌との共生と生体恒常性
3. 学会等名 第57回日本消化器免疫学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綾部時芳、清水由宇、中村公則
2. 発表標題 Alpha-defensin異常による腸内細菌叢の破綻とIBD
3. 学会等名 第127回日本消化器病学会北海道支部例会 スペシャルシンポジウム（招待講演）
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・シンポジウムI（招待講演）
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alpha-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 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 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 子安惟、中岡慎、菊池摩仁、中村公則、綾部時芳
2. 発表標題 桑葉摂取による $\alpha$ -defensinと腸内細菌叢の経時変化に対する統計解析
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、綾部時芳、奥村利勝
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

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
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原瑞、中村公則、中村駿太、八塚夏美、杉本理菜、横井友樹、綾部時芳
2. 発表標題 食を介したPaneth細胞の機能異常に基づくNASH発症メカニズムの解明
3. 学会等名 令和2年度北大細胞生物研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松さゆり、中安亜希、大島永心、新藤壮剛、今井啓雄、伯川美穂、杉山宗太郎、綾部時芳、中村公則、山根拓実、大石祐一、岩槻 健
2. 発表標題 壺長類T1R1およびT1R2抗体の作製
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 Paneth細胞が担う腸内細菌との共生と生体恒常性
3. 学会等名 第57回日本消化器免疫学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綾部時芳、清水由宇、中村公則
2. 発表標題 Alpha-defensin異常による腸内細菌叢の破綻とIBD
3. 学会等名 第127回日本消化器病学会北海道支部例会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayabe T
2. 発表標題 Paneth cell in health and disease - an overview from intestinal homeostasis and inter organ network
3. 学会等名 Hokudai-USC Research Workshop “ Gut-Organ Crosstalk ” ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokoi Y, Nakamura K, Sugimoto R, Ohira S, Kikuchi M, Ayabe T
2. 発表標題 Dynamics and mechanisms of Paneth cell granule secretory responses in enteroids
3. 学会等名 Hokudai-USC Research Workshop “ Gut-Organ Crosstalk ” ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M, Ayabe T
2. 発表標題 Paneth cell alpha-defensin misfolding leads to dysbiosis and subsequent ileitis in a murine model of Crohn's disease
3. 学会等名 Hokudai-USC Research Workshop “ Gut-Organ Crosstalk ” ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Yokoi, Kiminori Nakamura, Rina Sugimoto, Shuya Ohira, Mani Kikuchi and Tokiyoshi Ayabe
2. 発表標題 Acetylcholine-induced Paneth cell granule secretion via muscarinic M3 receptor in mouse small intestine
3. 学会等名 American Society for Cell Biology Annual Meeting ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunta Nakamura, Kiminori Nakamura, Mani Kikuchi, Yuki Yokoi, Shuya Ohira, Yu Shimizu, Takuto Nishida and Tokiyoshi Ayabe
2. 発表標題 Paneth cell dysfunction in pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis
3. 学会等名 American Society for Cell Biology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平林由紀子、中村公則、曽根原剛志、鈴木大介、半澤悟、清水由宇、相沢智康、中村幸志、玉腰暁子、綾部時芳
2. 発表標題 ヒト糞便中セロトニンの分析
3. 学会等名 日本質量分析学会 第67回質量分析総合討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水由宇、中村公則、菊池摩仁、綾部時芳
2. 発表標題 クローン病マウスモデルSAMP1/YitFcの病態形成におけるPaneth細胞 -defensin misfoldingの関与
3. 学会等名 第23回腸内細菌学会
4. 発表年 2019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 Paneth細胞の発達により制御される腸管恒常性の機構解明
3. 学会等名 第9回オルソオルガノゲネシス検討会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本理菜、中村公則、嶋 七海、清水由宇、横井友樹、綾部時芳
2. 発表標題 母親の高脂肪食摂取が子のPaneth細胞による腸内環境制御に与える影響の解明
3. 学会等名 第9回オルソオルガノゲネシス検討会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松陽介、清水由宇、山野めぐみ、中村公則、綾部時芳、相沢智康
2. 発表標題 クローン病自然発症モデルSAMP1/YitFcマウスの病状進行に伴う腸内細菌叢および糞便メタボライトの変動
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池摩仁、中村公則、綾部時芳
2. 発表標題 桑葉の -defensin分泌促進効果と腸内細菌叢制御
3. 学会等名 第15回日本食品免疫学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 嶋七海、中村公則、杉本理菜、横井友樹、綾部時芳
2. 発表標題 母親の高脂肪食摂取が子の腸管上皮幹細胞ニッチェに与える影響
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019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 多様な $\alpha$ -defensin isoformに対する in vitroにおける効率的なS-S結合導入法の確立
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 腸内細菌はなぜ大切か？ 自然免疫と腸内細菌から病気を紐解く
3. 学会等名 第45回札幌市医師会医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 腸内環境と炎症性腸疾患・非感染性疾患 どこまでわかったか
3. 学会等名 第6回旭川IBD研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 母子の健康・腸内の環境
3. 学会等名 Society 5.0北海道の地方創生と未来（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 腸から健康になる話 - 腸内環境を整えて元気でしょう
3. 学会等名 岩見沢市幌向地域ふれあい健康講座（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yokoi Y, Nakamura K, Yoneda T, Nakamura S, Kikuchi M, Ayabe T
2. 発表標題 Visualization of Paneth cell secretory response to bacterial stimuli using enteroids
3. 学会等名 American Society for Cell Biology Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nagashima K, Nakamura K, Katsurada T, Shimizu Y, Yokoi Y, Otagiri S, Yamanashi K, Kinoshita K, Onishi R, Sakamoto N, Ayabe T
2. 発表標題 Relationship between morphological alteration of Paneth cells and dysbiosis in patients with inflammatory bowel disease
3. 学会等名 4th. Congress of European Crohn's and Colitis Organisation Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 保本美穂子、平峰里菜、宋 雨暹、佐藤優次、塚本 卓、菊川峰志、出村 誠、中村公則、綾部時芳、相沢智康
2. 発表標題 封入体共発現を利用した大量発現系において抗菌ペプチドcryptdin familyの生産性を決定する因子の解析
3. 学会等名 第18回日本蛋白質科学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横井友樹、中村公則、米田 司、菊池摩仁、綾部時芳
2. 発表標題 Enteroidを用いたPaneth細胞顆粒の分泌と再形成の可視化
3. 学会等名 第8回オルソオルガノゲネシス検討会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 包 克非, 北田直也, 稲村優雅, 山野めぐみ, 久米田博之, 熊木康裕, 大西裕季, 塚本卓, 菊川峰志, 出村誠, 中村公則, 綾部時芳, 山村凌大, 中村幸志, 玉腰暁子, 相沢智康
2. 発表標題 ヒト糞便試料の保存条件がメタボロームに与える影響の検討
3. 学会等名 第57回NMR討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大平修也、中村公則、菊池摩仁、横井友樹、杉本理菜、綾部時芳
2. 発表標題 Analysisi of the regulation of Paneth cell differentiation in stem cell niche by using intestinal organoid
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimizu Y, Nakamura K, Kikuchi M, Ayabe T
2. 発表標題 Involvement of Paneth cell $\alpha$ -defensin misfolding in disease progression of SAMP1/YitFc, a murine model of Crohn ' s disease
3. 学会等名 第47回日本免疫学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本理菜、中村公則、嶋七海、清水由宇、横井友樹、綾部時芳
2. 発表標題 親の高脂肪食摂取が子のPaneth細胞 -defensinによる腸内環境制御に与える影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 -defensinが担う腸内細菌の制御と疾病
3. 学会等名 北海道消化管疾患研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 綾部時芳
2. 発表標題 -defensinによる腸内細菌叢の制御 共生と排除が疾病の鍵を握る
3. 学会等名 京滋腸内細菌研究会（招待講演）
4. 発表年 2019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
---------	---------