

# 炎症性腸疾患の改善のカギを握る膵臓の糖タンパク分泌機序の解明

千葉大学 倉島 洋介

研究期間 2022年4月23日～2022年12月22日  
滞在研究機関 University of California San Diego, School of  
Medicine-Department of Pathology, 9500 Gilman Dr, La Jolla,  
CA 92093, USA  
共同研究者等 Prof. Peter B. Ernst



クローン病と潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患では、腸管運動の破綻によって腸管内容物の滞留が生じ、腸内細菌叢の構成の変化や局所的な常在菌の爆発的な増殖という *dysbiosis* が起こる。腸内細菌の変化に加えて、腸管バリア機能が低下することで生きた腸内細菌が腸管内から粘膜組織、リンパ節、他の臓器へと移行・感染する「バクテリアルトランスロケーション」と呼ばれる現象が起こる。一方、食物消化の過程では、膵臓から十二指腸内への膵液分泌による腸管での食物消化促進が重要な役割を持つ。この外分泌機能を担う膵臓の腺房細胞の分泌顆粒には、**Glycoprotein2 (GP2)**と呼ばれる糖タンパクが多く含まれる。GP2はアミラーゼなどの消化酵素が含まれる顆粒の顆粒膜タンパク質のうち、15-30%を占めるといわれており、膵臓より産生されたのちに大量に腸管腔へと分泌される。

GP2は大腸菌をはじめとする腸内細菌の線毛と呼ばれる上皮細胞への接着に必要な部位（アドヘシン）に結合し、菌のバクテリアルトランスロケーションを抑えていることが我々の研究から明らかとなっている。全身もしくは膵臓特異的にGP2を欠損させたマウスでは、バクテリアルトランスロケーションが野生型マウスに比較して起こりやすく、腸炎が重症化することから、膵臓が外分泌を介して細菌感染から体を守る粘膜の第一線のバリアとして働いていることが示された。バクテリアルトランスロケーションは多臓器不全を引き起こすことから、GP2分泌による生体防御機構の解明や増強法の確立は、腸炎のみならずバクテリアルトランスロケーションによって悪化する様々な疾患に対する予防法や治療法への応用につながると考えられる。

本研究では、カリフォルニア大学サンディエゴ校（以下UCSD）の研究グループとの共同研究により、膵臓からのGP2の分泌に着目し、GP2産生機序の解明を目指した。マウス腸内環境に対して、栄養や細菌叢への様々な介入を試みることで、腸内環境の変化がもたらす膵臓GP2産生・分泌への影響を精査した。GP2の産生促進を介したバクテリアルトランスロケーションによる多臓器不全を防ぐ新たな方法の確立を目指した。

## 【キーワード】

臓器連関・炎症性腸疾患・Before コロナと After コロナ

## 【参考文献】

- Zhang Z. et al., Intestinal homeostasis and inflammation: Gut microbiota at the crossroads of pancreas-intestinal barrier axis. *Eur J Immunol.* 2022. （国際共同研究成果）
- Kamioka M. et al., Intestinal commensal microbiota and cytokines regulate Fut2<sup>+</sup> Paneth cells for gut defense. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022. （国際共同研究成果）
- Zhang Z. et al., Glycoprotein 2 as a gut gate keeper for mucosal equilibrium between inflammation and immunity. *Semin Immunopathol.* 2023. （国際共同研究成果）