

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	特別講演(第162回東邦医学会例会) 悪玉腸内細菌に対する臓器ネットワークを介した制御機構
別タイトル	162nd Regular Meeting of the Medical Society of Toho University Project Special Lecture Control Mechanism via Organ Network for Pathogenic Gut Microbiota
作成者(著者)	緒方, 仁志 / 倉島, 洋介
公開者	東邦大学医学会
発行日	2024.03.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 71(1). p.36-38.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	総説
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2023-038
メタデータのURL	<a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD73689733">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD73689733</a>

## 総説

## 悪玉腸内細菌に対する臓器ネットワークを介した制御機構

緒方 仁志<sup>1,2)</sup> 倉島 洋介<sup>1,3)-5)</sup><sup>1)</sup>千葉大学大学院医学研究院イノベーション医学<sup>2)</sup>千葉大学大学院医学研究院小児病態学<sup>3)</sup>千葉大学国際高等研究基幹<sup>4)</sup>千葉大学未来粘膜ワクチン研究開発シナジー拠点粘膜疾患制御学研究室<sup>5)</sup>免疫アレルギー疾患研究10か年戦略次世代タスクフォース (ENGAGE-TF)

**要約**：腸管は外界と粘液層を介して接しており、常に外界の異物にさらされている。そのため、腸管管腔には種々の生体防御因子が分泌され、粘膜の保護に働いている。膵臓から分泌される Glycoprotein2 (GP2) は生体防御因子の1つであり、腸管粘膜組織を守る第一線のバリアとしての役割を担っている。膵臓 GP2 はクローン病において、膵自己抗体や付着性侵入性大腸菌との関連が報告されている。我々は、GP2 が大腸菌に発現する FimH に結合することで腸管粘膜組織への浸潤を阻害すること、GP2 結合細菌が全身に侵入することにより抗 GP2 中和抗体が誘導されることなどを報告してきた。つまり、膵臓 GP2 を腸炎を制御するための新規治療分子として活用できる可能性が示された。加えて、膵臓 GP2 分泌を起点とし、膵臓と腸が連携するメカニズムの更なる解析と活用法の開発は、バクテリアルトランスロケーションによって悪化する多くの疾患に対する予防法や治療法への応用につながると期待される。

東邦医学会誌 71(1) : 36-38, 2024

**KEY WORDS** : glycoprotein2, inflammatory bowel disease, pancreas

## はじめに

腸管は1本の管からなる臓器であり、ヒト成人腸管は長さにして6~8m、面積にして400m<sup>2</sup> (テニスコート1.5面分)の広さに相当する大きさを有している。皮膚が1.6m<sup>2</sup>であることを考慮すると、腸管は常に広い面積で外界の異物にさらされ、腸管管腔には1000種類40兆個ともいわれる腸内細菌が生息している。腸管は外界と粘液層を介して接しており、その腸管管腔には腸管粘膜の構成細胞から産生される種々の生体防御因子が分泌され、これには腸管粘膜を保護するIgA抗体やパネート細胞から分泌される抗菌ペプチド( $\alpha$ ディフェンシン)などが含まれている。しかし、この防御システムが崩れると、疾患を発症する可

能性があり、例えば、心理的ストレスによるディフェンシンの産生低下は腸内細菌叢と代謝物に異常を来し、IgA欠損は腸内細菌の多様性の減少や悪玉菌の増加と善玉菌の減少を来し腸炎の発症に起因することが知られている。本稿では、腸と連動して働く腸管外臓器とのネットワークという観点から、膵臓から分泌される分泌顆粒膜糖タンパクであるGlycoprotein2 (GP2)について概説したい。腸管粘膜組織を守る第一線の役割を担っている膵臓GP2による膵腸連関と炎症性腸疾患 (IBD: Inflammatory bowel disease) に焦点を当て最近の知見について紹介する。

## GP2の役割

GP2はGPI (glycosylphosphatidylinositol)-アンカー型

蛋白質であり、膵臓で最初に報告された<sup>1)</sup>。膵臓の腺房細胞の分泌顆粒にはGP2が多く含まれている。膵臓は腸管のGP2の主要な供給源であるが、加えて、小腸ではパイエル板濾胞関連上皮に存在するM細胞にもGP2が発現している<sup>2)</sup>。M細胞上のGP2はパイエル板を介した抗原特異的粘膜免疫の開始に重要な内腔抗原サンプリング分子として働いており、M細胞下に存在する樹状細胞に抗原提示をし、抗原特異的粘膜免疫応答を開始させる役割を担っている。腸管腔内の膵臓由来のGP2は、恒常的に産生されており、GP2は大腸菌やサルモネラ・チフスリウムが発現する1型線毛の構成要素である細菌1型線毛アドヘシン(FimH; type 1 fimbrial adhesin)と結合する<sup>3)</sup>。このFimHは腸管上皮への細菌接着に関与しており、腸の炎症の悪化と関連することが報告されており、FimHの作用を阻害する創薬がクローン病の標的薬として研究開発が進んでいる<sup>4)</sup>。大量に膵臓から分泌されるGP2は、大腸菌FimHに結合し、粘膜組織への浸潤を阻害する重要な分子であることが明らかになってきた。

## GP2と炎症性腸疾患

腸管の機能低下による多臓器不全への関与については、免疫能低下や栄養不全、ストレスなどに伴って、腸内細菌が粘膜組織や腸管リンパ節、他臓器へ移行するバクテリアルトランスロケーションが一因であると考えられている<sup>11)</sup>。実際、クローン病(CD; Crohn's disease)や潰瘍性大腸炎(UC; ulcerative colitis)などのIBDの発症には、大腸菌などの常在菌の粘膜への付着や侵入の増加、それに伴う上皮バリアの破壊が伴うことが報告されている<sup>10)</sup>。特にCDでは、付着性侵入性大腸菌(AIEC; Adherent Invasive Escherichia coli)を含む粘膜関連常在菌の保有率が高く、発症に重要な役割を果たしていることが報告されている<sup>9)</sup>。また、急性感染性胃腸炎時のAIECによるコロニー形成がCD発症の主要なリスクであることが報告されている<sup>5)</sup>。AIECはマクロファージなどの免疫系細胞に対して抵抗性であり、感染したマクロファージによって炎症性サイトカインであるTNF $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha)の発現を著しく増加させる。また、CD患者では腸管病変部位に一致して帯状に腸間膜付着側に脂肪が沈着するcreeping fatが起こり、TNF $\alpha$ の供給源となっている<sup>6)</sup>。TNF $\alpha$ はCDにおける炎症誘導と増幅においてきわめて重要な役割を果たしており、抗TNF $\alpha$ 抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ)はIBD治療に用いられている。

膵臓GP2は腸管粘膜細菌叢に影響を与える。我々は、マウスを用いた実験で、GP2欠損が腸管腔内の細菌叢に影響を与えないが、腸管粘膜細菌叢においてGP2の標的となる大腸菌集団が増加することを見出している<sup>7)</sup>。加えて、GP2欠損マウスに対してデキストラン硫酸ナトリウ

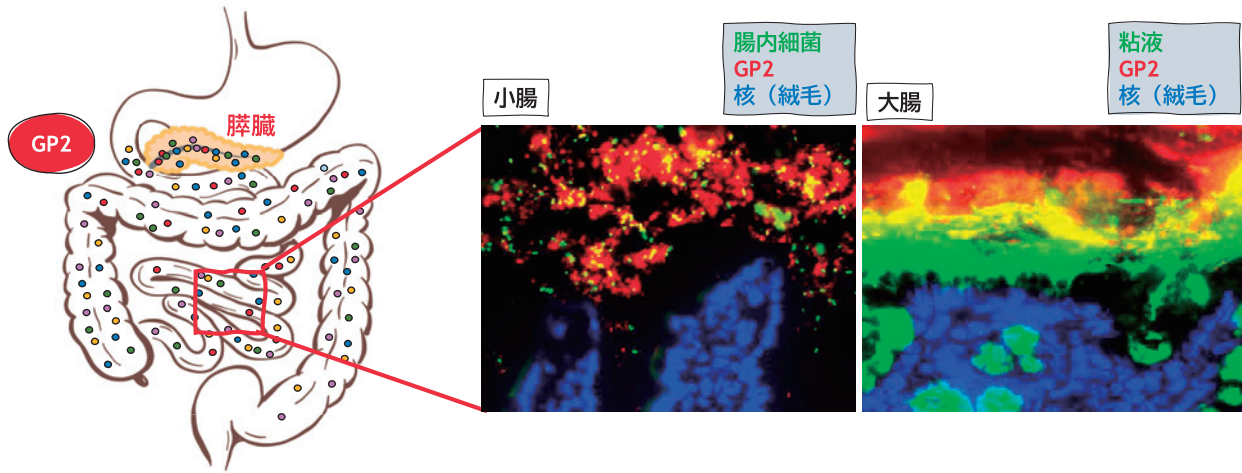
ム(DSS; dextran sodium sulfate)投与による実験的腸炎を誘発したところ、腸炎の重症化を来した。また、腸管炎症下ではTNF $\alpha$ によりGP2の産生が増加するだけでなく、GP2結合性の細菌集団が増加した。また、炎症下でGP2の産生が増加しても、糞便中の細菌集団はGP2で飽和していないことをリコンビナントGP2(rGP2; recombinant GP2)を用いた実験で示している。DSS腸炎下でrGP2処理した大腸菌は、非処理の大腸菌よりも細菌の腸管組織侵入が有意に減少した。このことは、GP2が粘膜防御の重要な分子として働き、特に粘液層が減少した腸炎の病態下で、常在細菌と結合して腸管上皮への付着・侵入を阻止することを示している。このことから、rGP2による制御機構を用いて腸内環境を調節し、IBDなどの治療において腸管炎症を制御できる可能性がある(図1)。

CDと膵自己抗体の関連についても判明してきている。以前より、CD患者では膵自己抗体が産生され、腸内細菌表面のGP2量が減少していることが報告されている。GP2やCUZD1(CUB and zona pellucida-like domain-containing protein 1)に対する膵自己抗体がCD患者の炎症の重症度と関連し、バイオマーカーとして有用である可能性も報告されている<sup>8)</sup>。これらの膵タンパク質に対する免疫寛容の破綻が自己抗体の誘導を引き起こすと考えられている。我々はヒトで報告されているのと同様に、マウスモデルでも腸炎下でGP2結合細菌が全身に侵入することにより、抗GP2抗体産生が誘導され、GP2の大腸菌への結合が減少することを示している。

膵疾患とIBDの関連については不明なことが多い。上記で述べたように、膵腸連関は存在するものの、急性膵炎や慢性膵炎はCDではまれな合併症である。しかし、CD発症前の膵臓病変も報告されており、膵臓の病変がGP2の機能障害や自己抗体の増加と関連し、CDの発症を誘発する可能性はある。膵炎とCDの関係におけるGP2および抗GP2自己抗体の役割を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

## おわりに

我々は、膵臓GP2を介した膵腸連関が存在し、GP2は腸管粘膜組織を守る第一線のバリアとしての役割を担っていることを明らかにしてきた。さらに、GP2とFimHの結合はAIECを含む細菌の侵入とそれに伴う腸炎を防ぐ有望な標的である可能性が示唆される(図1)。このことは、GP2が腸炎を制御するための新規治療分子として利用できる可能性を示唆している。膵臓と腸が連携するメカニズムの更なる解析と活用法の開発は、バクテリアルトランスロケーションによって悪化する多くの疾患に対する予防法や治療法への応用につながると期待される。



### 膵臓GP2: 腸管粘膜組織を守る第一線のバリア

膵臓腺房細胞から放出されたGP2は膵管から小腸に流れ込み、腸管管腔内で腸内細菌に結合する。GP2に結合した菌は粘液表層で捕捉もしくは腸管外へと排出される。

図 1

**Conflicts of interest** : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

### 文 献

- 1) Fukuoka S, Scheele G. Nucleotide sequence encoding the major glycoprotein (GP2) of rat pancreatic secretory (zymogen) granule membranes. *Nucleic Acids Res.* 1990; 18: 5900.
- 2) Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes SG, Fukuda S, Ebisawa M, et al. Uptake through glycoprotein 2 of FimH + bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature.* 2009; 462: 226-30.
- 3) Yu S, Lowe Anson WL. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP2, binds Escherichia coli type 1 Fimbriae. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 58.
- 4) Walter R, Xavier H, Anthony B, Stefan S, Pierre D, Christian P, et al. Safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of sibofimloc, a novel FimH blocker in patients with active Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37: 832-40.
- 5) Cherrie LS, Lydia X, Joseph BM, Hong TL, Brian KC. Acute Infectious Gastroenteritis Potentiates a Crohn's Disease Pathobiont to Fuel Ongoing Inflammation in the Post-Infectious Period. *PLoS Pathog.* 2016; 12: e1005907.
- 6) Goncalves P, Magro F, Martel F. Metabolic inflammation in inflammatory bowel disease: crosstalk between adipose tissue and bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21: 453-67.
- 7) Kurashima Y, Kigoshi T, Murasaki S, Arai F, Shimada K, Seki N, et al. Pancreatic glycoprotein 2 is a first line of defense for mucosal protection in intestinal inflammation. *Nat Commun.* 2021; 12: 1067.
- 8) Papp M, Sipeki N, Tornai T, Altorjay I, Norman LG, Shums Z, et al. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohns Colitis.* 2015; 9: 659-68.
- 9) Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, et al. Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018; 67: 574-87.
- 10) Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, Management, and Treatment of Fibrosis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017; 152: 340-350.e6.
- 11) Nagpal R, Yadav H. Bacterial Translocation from the Gut to the Distant Organs: An Overview. *Ann Nutr Metab.* 2017; 71: 11-6.