

第1回杏林医学会研究助成金 部門B 研究報告

第2のムチン産生細胞Deep Crypt Secretory細胞：大腸恒常性とムチン層制御の再定義

菅 原 大 介

杏林大学医学部顕微解剖学教室

大腸の内腔表面を覆うムチン層は、組織保護や腸内細菌叢形成を通じて大腸の恒常性維持に不可欠である。従来、ムチン層の形成は杯細胞のみが担うと考えられてきた。しかし、杯細胞と形態的特徴を共有しつつも、別の機能をもつDeep Crypt Secretory (DCS) 細胞が陰窩下部に存在する¹⁾。そのムチン層形成への寄与は不明であったが、筆者らはDCS細胞が独自かつ重要な役割を担うことを示してきた^{2, 3)}。本稿ではその知見を概説し、今後の展望を述べる。

1. 研究の背景

大腸内腔の環境は部位ごとに大きく異なり、それに応じてムチン層の構造・機能も異なる。特に、ムチン層を構成するタンパク質には大腸の部位に応じて異なる糖鎖修飾が付加され、その特性を直接的に規定している。しかし、このような部位特異的な糖鎖修飾パターンを生み出す仕組みは十分に解明されていない。その理解の足がかりとすべく、DCS細胞に着目した。

2. DCS細胞の新知見と、ムチン層形成の解剖学的基盤の再定義

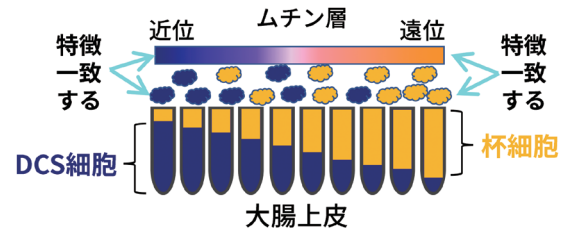
筆者らは、まずマウス結腸に沿ったDCS細胞の組織分布を免疫組織化学的手法により解析した。cKit (CD117) をマーカーとして定量すると、DCS細胞は結腸近位側に多く存在し、全ムチン産生細胞の約7割を占めていた。その割合は遠位側へ向けて傾斜的に減少していき、杯細胞と相補的な細胞分布を示した (図1A)。

次に、レクチンを用いた組織染色により、DCS細胞は杯細胞とは異なる糖鎖修飾をもったタンパク質を産生することが分かった。その分子背景として、糖転移酵素C3GnTがDCS細胞特異的に発現することを明らかにした。この酵素は細胞ごとの糖鎖プロファイルを規定する鍵であり、従来、近位結腸に特異的に発現するとされてきた。

その発現が特定の細胞種の分布に依存していることを初めて示した。

これらの知見を統合すると、近位・遠位ムチン層の糖鎖修飾の特徴が、それぞれDCS細胞・杯細胞が産生するムチンのものと一致していることが分かった (図1A)。これはDCS細胞の分布がムチン層の部位特異的な特性を規定していることを示唆し、従来「杯細胞のみが担う」とされてきたムチン層形成のモデル (図1B) を見直す必要があることを示している。また、大腸上皮の細胞構築に関する

(A) DCS細胞・杯細胞による協調的なモデル



(B) 従来の杯細胞単独によるモデル

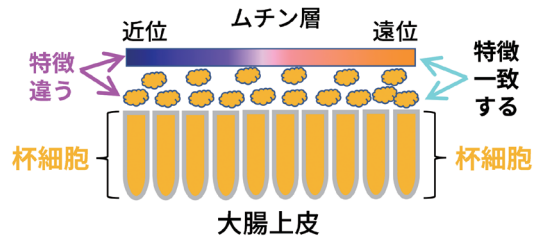


図1 DCS細胞の大腸に沿った細胞分布と、ムチン層形成モデルの見直し

DCS細胞が陰窩内の全ムチン産生細胞に占める割合は、結腸近位部から遠位部に向けて傾斜的に減少し、杯細胞と相補的な分布を示す。DCS細胞は従来、陰窩下部に限局すると考えられてきたが、近位側では陰窩上部にまでその分布は拡大している。

(A) 本研究にもとづく新規モデル (DCS細胞と杯細胞による協調的なモデル) : 異なるムチンを産生する細胞が、協調的にムチン層形成を担うとする考え方。2種類の細胞の存在比率は大腸の部位により異なり、これが部位特異的なムチン層の特性を規定する。細胞基盤に基づいた新たなムチン層の制御機構を提示する。(B) 従来モデル (杯細胞単独モデル) : 杯細胞だけがムチン産生を担うとする考え方。単一の細胞種では、大腸の部位により異なるムチン層の多様性を十分に説明するには限界がある。

解剖学的理解の拡張と、さらには大腸恒常性の理解への新たな視点の提供へもつながる。

3. DCS細胞がもたらす病態理解への示唆

DCS細胞と疾患との関係は未解明であり、今後の重要な課題である。ムチン層の異常は炎症性腸疾患や代謝性疾患、感染症など多様な病態と深く関連している。その異常には、大腸各部位におけるDCS細胞分布の異常、つまり杯細胞との存在比率の乱れが関連すると予想される。DCS細胞は杯細胞とは異なる糖鎖修飾をもつムチンを産生するため、この比率が正常から逸脱すると、分泌されるムチンの性質・機能が変化する。その結果、ムチン層の特性が変容し、バリア機能の低下や腸内細菌叢の構成へ影響を及ぼす可能性がある(図2)。さらに、DCS細胞は幹細胞や上皮細胞の分化制御にも寄与するため^{4,5)}、その分布異常は大腸全体の恒常性により深く影響すると推測される。これらを総合すると、DCS細胞への着目は病態理解に全く新しい視点をもたらすと期待される。

4. 腸内環境変化に応答するムチン層制御の解明に向けて

大腸の恒常性は、腸内環境の変化に応答するムチン層の動的変化により維持されている。本稿で示した定常状態におけるDCS細胞の知見は、このようなムチン層の動的制御を理解するための重要な基盤となる。今後、腸内細菌叢をはじめとする生理的状況の変化に応じたDCS細胞の応答を明らかにすることで、この動的な仕組みと、さらには疾患との関連の理解が進むと期待される。

利益相反

本稿に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

動物実験における倫理的適合性

本研究で実施した動物実験は、杏林大学の動物実験委員会の承認を得て行われた(承認番号148, 261)。実験動物の管理および実験手技は、動物福祉に配慮した本学のガイドラインに従った。

細胞分布(存在比率)の異常

↓分泌されるムチンが変化 2→2'

↓ムチン層の組成・特性が変容 3→3'

ムチン層の機能破綻

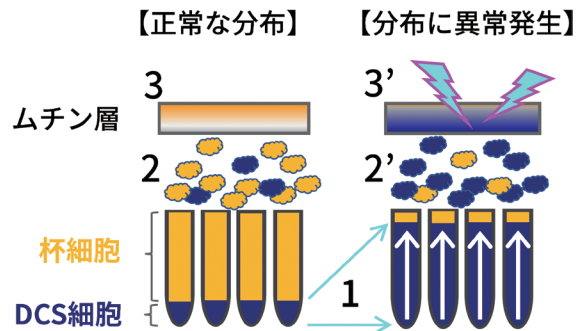


図2 DCS細胞の分布異常によるムチン層の機能破綻

DCS細胞の存在比率が正常から逸脱すると、近傍のムチン層へ分泌されるタンパク質の性質・機能が変容し、ムチン層の特性に影響を及ぼす。その結果、バリア機能の低下や腸内細菌叢の変容につながり、腸管恒常性の破綻を引き起こす可能性がある。

引用文献

- 1) Altmann GG. Morphological observations on mucus-secreting nongoblet cells in the deep crypts of the rat ascending colon. *Am J Anat.* 1983; 167(1): 95-117. doi: 10.1002/aja.1001670109.
- 2) Sugahara D, Kawakami H, Akimoto Y. Deep crypt secretory cells shape region-specific mucin glycosylation patterns in the mouse colon. *PLoS One.* 2025; 20: e0326157. doi: 10.1371/journal.pone.0326157.
- 3) Sugahara D, Kobayashi Y, Akimoto Y, Kawakami H. Mouse intestinal niche cells express a distinct α 1,2-fucosylated glycan recognized by a lectin from *Burkholderia cenocepacia*. *Glycobiology.* 2017; 27(3): 246-53. doi: 10.1093/glycob/cww116.
- 4) Rothenberg ME, Nusse Y, Kalisky T, Lee JJ, Dalerba P, Scheeren F, Lobo N, Kulkarni S, Sim S, Qian D, Beachy PA, Pasricha PJ, Quake SR, Clarke MF. Identification of a cKit(+) colonic crypt base secretory cell that supports Lgr5(+) stem cells in mice. *Gastroenterology.* 2012; 142(5): 1195-205. e6. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.006.
- 5) Schumacher MA, Liu CY, Katada K, Thai MH, Hsieh JJ, Hansten BJ, Waddell A, Rosen MJ, Frey MR. Deep Crypt Secretory Cell Differentiation in the Colonic Epithelium Is Regulated by Sprouty2 and Interleukin 13. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023; 15(4): 971-84. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.11.004.