

【目的】サーファクタントプロテイン D (SP-D) は、肺胞上皮細胞から主に分泌される抗菌タンパクとして呼吸器系の感染病原体の排除に貢献していることが知られている。しかし、他の臓器における SP-D の役割は知られていない。そこで、SP-D の消化器系臓器での役割を検討することを目的として本研究を行った。

【方法】臓器及び培養細胞の SP-D 遺伝子 (*Sftpd*) 発現の検討には quantitative RT-PCR (qRT-PCR) 法を用いた。胆汁、培養上清中の SP-D 濃度は ELISA にて行った。糞便中の SP-D の検出には、免疫沈降後ウェスタンブロット法にて行った。腸内細菌叢および SP-D 結合細菌の解析には、細菌 16S リボソーム RNA 解析により行った。SP-D の腸内細菌への結合性の検討では、糞便より採取した細菌を抗 SP-D 抗体と蛍光標識二次抗体で染色し、フローサイトメトリー解析を行うと同時に、セルソーターを用いて SP-D 結合細菌と非結合細菌を分離採取した。SP-D による *Lactobacillus murinus* の増殖抑制の検討には、MRS broth 中にリコンビナント SP-D を添加し、CTC アッセイにて生菌数を測定した。デキストラン硫酸塩 (DSS) 誘導性大腸炎は、野生型マウス、SP-D 欠損 (SP-D^{-/-}) マウス、または、これらのマウスの糞便を経口投与した無菌マウスに 3~3.5% DSS を飲水に入れて 7~9 日間投与し誘導した。疾患活動性スコア (DAS) は、体重変化、糞便性状をもとに決定した。各臓器のコルチコステロイド濃度の検討には、臓器ホモジナイズの上清あるいは組織培養上清を用い ELISA 法で測定した。

【結果】消化器系臓器の中では特異的に胆嚢で SP-D が産生され、胆汁を介して消化管内へ分泌されていた。SP-D^{-/-} マウスでは、野生型マウスと比べて腸内細菌叢が変化しており、*Clostridia* IV 群や XIVa 群に分類される数種の細菌が減少し、*L. murinus* が著しく増加していた。細菌フローサイトメトリー解析により、腸内細菌中の *L. murinus* は SP-D と直接結合していることが判明した。実際 *in vitro* では SP-D が *L. murinus* の増殖を抑制することを見出した。さらに、SP-D^{-/-} マウスでは、DSS 誘導性腸炎に対する感受性が增強していたこと、また、SP-D^{-/-} マウスあるいは野生型マウスの糞便を投与した無菌マウスで DSS 誘導性腸炎を誘導すると、SP-D^{-/-} マウス糞便を投与したマウスで大腸炎が有意に重篤になったことから、SP-D が腸内細菌叢を制御し腸管恒常性維持に貢献していることが示された。一方、大腸炎においては、肝臓におけるグルココルチコイドの産生が亢進し、それにより胆嚢における SP-D の発現が高まることを見出した。一連の結果から、“肝-胆嚢-腸内細菌叢を軸とした SP-D による腸管恒常性の維持機構”が存在することが示唆された。

肝-胆嚢-腸内細菌叢を軸とする SP-D による恒常性維持機構

