



Title	The pyruvate-GPR31 axis promotes transepithelial dendrite formation in human intestinal dendritic cells
Author(s)	猪頭, 英里
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/101503">https://hdl.handle.net/11094/101503</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	猪頭 英里
論文題名 Title	The pyruvate–GPR31 axis promotes transepithelial dendrite formation in human intestinal dendritic cells (ピルビン酸—GPR31軸はヒト腸管樹状細胞における経上皮樹状突起形成を促進する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>腸内細菌由来の代謝物の一部はGタンパク質共役型受容体（GPCR）を介してシグナル分子として腸管免疫細胞に作用し、腸管恒常性の維持に寄与している。しかし、ヒト腸管における代謝物—GPCRの相互作用の全容は未解明である。そこで本研究では、ヒト腸管免疫における代謝物—GPCRを介した新規の腸管恒常性維持機構の解明を目的として、ヒト腸管単核食細胞（MNP）の細胞種特異的GPCRの探索およびその機能解析を実施した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>はじめに、ヒト小腸MNPにおけるGPCRの網羅的な評価を目的としてヒト小腸MNPのシングルセルRNAシーケンス解析を実施したところ、GPR31が1型従来型樹状細胞（cDC1）に特異的に発現していた。さらに、GPR31発現cDC1はGPR31非発現cDC1と比較して、抗原処理および抗原提示に関連する遺伝子発現が上昇していた。</p> <p>腸内細菌由来の代謝物であるピルビン酸（PA）はGPR31を活性化することが報告されている。そこで、ヒト腸管cDC1に対してPAで刺激を行うと、樹状突起を伸展するcDC1の割合がPA存在下で有意に増加した。次に、PAによる樹状突起伸展におけるGPR31の役割を解明するために、ヒトiPS細胞とテトラサイクリン応答型制御システムを用いて薬剤誘導性にGPR31を発現するcDC1を樹立した。このcDC1を用いた解析の結果、PAによる樹状突起伸展はGPR31依存的に誘導されることが示され、PA–GPR31軸がヒト腸管cDC1の樹状突起伸展に重要であることが示唆された。</p> <p>次に、ヒト小腸組織の免疫組織化学染色によりcDC1の腸管内での分布や形態を評価したところ、cDC1の一部が上皮間に樹状突起を伸展している像が観察された。この結果から、cDC1はPA–GPR31軸を介した樹状突起伸展により管腔内抗原を認識するという仮説を立てた。この仮説を検証するために、ヒト小腸オルガノイド由来の単層化腸管上皮とcDC1の共培養モデルを樹立した。本モデルを用いた検討の結果、PA存在下かつGPR31発現時においてcDC1の上皮間樹状突起伸展が増加することが示された。このことから、cDC1はPA–GPR31軸を介して上皮間樹状突起伸展を形成することが示唆された。さらに、上皮間樹状突起伸展が生じた結果、cDC1による管腔内抗原の取り込み能が向上し、最終的に細胞障害性T細胞をより強力に活性化することが確認された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>腸内細菌由来のPAはヒト腸管cDC1のGPR31に作用することで、上皮間樹状突起形成を誘導し、管腔内抗原認識能の向上に寄与する。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 猪頭 英里				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	熊 手 淳	署 名
	副 査	大阪大学教授	藤 本 亨	署 名
	副 査	大阪大学特任教授	橘 崎 雅 司	署 名

論文審査の結果の要旨

腸内細菌由来の代謝物の一部はGタンパク質共役型受容体（GPCR）を介してシグナル分子として腸管免疫細胞に作用し、腸管恒常性の維持に寄与している。しかし、ヒト腸管における代謝物—GPCRの相互作用の全容は未解明である。

申請者はGPR31がヒト腸管1型従来型樹状細胞（cDC1）に特異的に発現することを見出し、さらに腸内細菌由来の代謝物であるピルビン酸がGPR31に作用することでcDC1の樹状突起伸展を誘導することを明らかにした。また、ピルビン酸—GPR31軸がヒト腸管cDC1の上皮間樹状突起形成を誘導し、これにより管腔内抗原認識能の向上に寄与することを明らかにした。

本研究は腸管樹状細胞が管腔内抗原を認識する機序をヒト腸管において明らかにしたものであり、高い学術的意義を有していることから、学位の授与に値すると考えられる。