



Title	Intestinal Foxl1 ⁺ cell-derived CXCL12 maintains epithelial homeostasis by modulating cellular metabolism
Author(s)	八木田, 麻裕
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105283
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

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	八木田 麻裕
論文題名 Title	Intestinal Foxl1 ⁺ cell-derived CXCL12 maintains epithelial homeostasis by modulating cellular metabolism (Foxl1陽性間質細胞が産生するCXCL12は細胞内代謝制御を介して上皮の恒常性を維持する)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 一部の腸管間質細胞は、ニッチ因子を産生し、腸管幹細胞の自己複製や分化を制御することが知られているが、サイトカイン、ケモカインなどのニッチ因子以外による腸管内での詳細な役割は分かっていない。そこで腸管間質細胞が産生するニッチ因子以外の物質の腸管上皮細胞への役割を明らかにするため研究を開始した。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 大腸間質細胞を単離し、シングルセル解析を行ない、大腸間質細胞の一つである、Foxl1陽性間質細胞がCXCL12を高発現することを確認した。 そこで、Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスを作成し、CXCL12の腸管上皮細胞への役割を評価することにした。Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスとコントロールマウスの大腸をKI67で免疫組織化学染色を行い、細胞増殖の評価を行った。Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスの大腸上皮においてKi67陽性増殖細胞が増えることを見出した。また、Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスとコントロールマウスの腸管上皮細胞のシングルセル解析を行うと大腸間質細胞特異的CXCL12欠損マウスでは腸管幹細胞、TA細胞の割合が増加し、これらの細胞集団におけるパスウェイ解析では、コレステロール合成経路の亢進が示唆された。以上より、Foxl1陽性細胞が産生するCXCL12が腸管上皮細胞増殖の制御に関与している可能性が示唆された。 次にFoxl1陽性細胞が産生するCXCL12の腸管上皮細胞へのメカニズムについて検討した。細胞内コレステロールの合成経路は転写因子SREBP2によって広範に制御されているため、Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスとコントロールマウスの大腸におけるSREBP2のタンパク発現をウェスタンブロットで確認した。Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスではコントロールマウスと比べて、SREBP2のタンパク発現が亢進していた。さらに、大腸がん細胞株をもちいて、CXCL12を加えた際の細胞内カルシウム濃度上昇の有無をフローサイトメトリーで評価し、AMPKリン酸化をウェスタンブロットで確認した。その結果、CXCL12によって細胞内カルシウム濃度上昇が惹起され、AMPKがリン酸化することが判明した。以上よりCXCL12が細胞内カルシウム濃度上昇を促した結果AMPKがリン酸化され活性型SREBPが高発現しメバロン酸経路の活性化に寄与している可能性が示唆された。 最後に、Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスと腸管腫瘍形成マウスを用いて、Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損腸管腫瘍形成マウスを作成し、腸管内の腫瘍数を比較した。Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスと腸管腫瘍形成マウスではFoxl1陽性細胞におけるCXCL12の欠損は大腸腫瘍形成マウスにおいて腫瘍増殖を促した。	
〔総括(Conclusion)〕 Foxl1陽性間質細胞から産生されたCXCL12は腸管上皮細胞のメバロン酸経路を制御することで腸管上皮細胞増殖を抑制している。遺伝的に感受性のある個体ではこの機構が破綻すると腸管内の腫瘍形成が促進する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 八木田 麻裕				
論文審査担当者	(職)		氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹 田 潔	署 名
	副 査	大阪大学教授	藤 井 孝	署 名
	副 査	大阪大学教授	保 仙 通毅	署 名

論文審査の結果の要旨

本論文は、腸管上皮細胞の恒常性維持に関与するFoxl1陽性腸管間質細胞がケモカインCXCL12を高発現することを見出し、生理学的役割を解明しようとしたものである。

従来、Foxl1陽性腸管間質細胞はニッチ因子を産生し、腸管幹細胞の自己複製や分化を制御することが知られているが、サイトカイン、ケモカインなどの他の因子による腸管恒常性への影響は十分に明らかになっていなかった。申請者はまず、ケモカインCXCL12がFoxl1陽性腸管間質細胞で高発現することを見出した。次いでFoxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損マウスを作成し、機能解析を行った。その結果Foxl1陽性細胞が産生するCXCL12が腸管上皮細胞増殖の制御に寄与する可能性が示唆された。更に、Foxl1陽性細胞特異的CXCL12欠損腸管腫瘍形成マウスを作成したところ、対照群と比較し腫瘍形成を助長することが明らかとなった。遺伝的に感受性のある個体ではこの機構が破綻すると腸管内の腫瘍形成が促進すると考えられた。これらの成果は腸管恒常性維持機構の理解を深めるものであり学位の授与に値すると思われる。