



Title	Single-cell transcriptome analysis reveals the association between ketone body synthesis and morphogenic profile of intestinal epithelia in neonatal mice
Author(s)	松木, 杏子
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105722
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 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	松木 杏子
論文題名 Title	Single-cell transcriptome analysis reveals the association between ketone body synthesis and morphogenic profile of intestinal epithelia in neonatal mice (シングルセル遺伝子発現解析により明らかとなった新生児期マウス小腸上皮におけるケトン体合成と形態形成能との関連)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕 新生児期の腸管粘膜は乳幼児期と比較して陰窩は未形成で絨毛も短く、胎生期だけでなく出生後にも形態形成が進む。早産児の腸管粘膜はより形態が未熟なためバリア機能も脆弱であり、このことが早産児特有の致死性疾患である壊死性腸炎の主たる発症要因とされている。周産期における腸管粘膜バリアの成熟過程の解明には上皮組織の遺伝子発現プロファイル変化の網羅的解析が求められるが、多様な細胞種から構成される腸管上皮細胞の機能的特徴の変遷について細胞種ごとに検討した報告は未だなく、正常産児と早産児との差がどこに存在するのかについても未解明な部分が多い。本研究ではシングルセルトランスクリプトーム解析技術を応用し、出生後早期の腸管上皮細胞の機能変化を細胞種ごとに探索し、バリア機能の成熟過程との関連性も明らかにすることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 形態学的にヒト早産児ならびに正常産児の腸管上皮は、それぞれマウスの1-2週齢、3週齢に相当するとされているため、本研究では日齢10および日齢21のマウス回腸上皮細胞を単離し、シングルセルRNAシーケンシング解析を施行して発現プロファイルを比較した。見出された変化と腸内細菌との関連性も評価するため、各日齢ともSpecific-pathogen-freeマウス (SPF) およびGerm-freeマウス (GF) を用いて、計4群間で比較を行った。 既知のマーカー遺伝子の発現に基づき同定された9種の上皮細胞分画のうち、吸収上皮細胞において日齢10と日齢21それぞれに特異的なクラスター形成を認め、これらの日齢特異的クラスターはSPFとGFの双方を含むことから、共生細菌の存在よりも日齢によって、特に吸収上皮細胞の遺伝子発現プロファイルが大きく変化することが示唆された。吸収上皮細胞について各日齢間で発現変動遺伝子解析を行うと、日齢10では <i>Zg16</i> や <i>Reg3g</i> といった粘膜防御因子の発現低下が顕著であった。これらはいずれもグラム陽性菌に対してより強い抗菌作用を発揮するレクチン型抗菌分子であり、Pathway解析でも日齢10においてグラム陽性菌に対する防御反応経路の低下が示された。 つぎに、日齢10の吸収上皮細胞で逆に発現亢進が最も顕著であった <i>Hmgcs2</i> 遺伝子にも着目した。HMGCS2はケトン体合成経路の律速酵素で、飢餓状態では主に肝細胞でこの経路が亢進し合成されたケトン体はエネルギー源として他の組織に供給される。日齢10の吸収上皮細胞ではPathway解析でもケトン体合成経路の著明な亢進を認める一方で、栄養素の代謝やエネルギー産生に関わる経路の活性変化は相対的に小さいことから、新生児期腸管上皮におけるケトン体合成の亢進は飢餓状態の肝細胞とは異なり、栄養状態に依存しない何らかの自律的な機能発現に関与している可能性が示唆された。このケトン体合成亢進の機能的意義を探るため、日齢10の吸収上皮細胞においてケトン体合成経路の活性と正の相関を示す細胞機能経路を探索したところ、形態形成に関わる経路を複数同定した。さらに日齢10マウスから小腸オルガノイドを樹立し <i>Hmgcs2</i> 遺伝子をノックダウンしてケトン体合成を抑制すると、先述の形態形成経路に共通する関連分子である <i>Ctnnb1</i> の発現低下も確認した。	
〔総括(Conclusion)〕 ヒトの早産児に相当する時期のマウス腸管上皮では、一部の粘膜防御関連遺伝子の発現が低く、またケトン体合成経路の亢進が顕著であった。周産期におけるケトン体合成は出生後も続く腸管上皮の形態形成に重要な機能的役割を果たしている可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松木 杏子				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	渡邊 美穂	署 名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康	署 名
	副 査	大阪大学教授	北畠 康司	署 名

論文審査の結果の要旨

申請者は、新生児期の腸管上皮細胞の未熟性について単一細胞トランスクリプトーム解析により解明した。日齢10および日齢21のマウス回腸上皮細胞を用い、腸内細菌の影響を考慮した4群で比較解析を実施した。その結果、未熟な腸管上皮ではレクチン型抗菌分子 *Zgl6* や *Reg3g* の発現が低下し、粘膜防御関連経路、特にグラム陽性菌に対する防御機能が脆弱であることを明らかにした。さらに、日齢10の吸収上皮細胞ではケトン体合成律速酵素 *Hmgcs2* および関連遺伝子の発現が亢進しており、ケトン体合成能の高い細胞では形態形成関連経路が促進されていた。オルガノイドを用いた実験で *Hmgcs2* ノックダウンにより細胞増殖シグナル因子の発現が低下することを確認し、ケトン体が新生児期腸管上皮の形態形成に寄与する可能性を示した。本研究は早産児の壊死性腸炎の病態理解に新たな知見をもたらすものであり、博士(医学)の学位授与に値する。