



Title	Pyruvate enhances oral tolerance via GPR31
Author(s)	Liu, Qizhi
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/89538
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	LIU QIZHI
論文題名 Title	Pyruvate enhances oral tolerance via GPR31 (ピルビン酸は腸管ミエロイド細胞のGPR31を介して経口免疫寛容を促進させる)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Purpose)〕</p> <p>CX3CR1^{high} myeloid cells in the small intestine mediate the induction of oral tolerance by driving regulatory T (Treg) cells. GPR31 is reported to be selectively expressed on CX3CR1^{high} myeloid cells of Payer's patches and small intestinal lamina propria. Bacterial metabolites, e.g., pyruvate and lactate, induce a dendrite extension of CX3CR1^{high} myeloid cells into the intestinal lumen via GPR31. Here, we aim to identify whether pyruvate-GPR31 axis is involved in the induction of oral tolerance.</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>To evaluate the induction of oral tolerance, we performed the delayed type hypersensitivity (DTH) model on mice. In ovalbumin (OVA)-fed Gpr31-deficient mice, an OVA-induced delayed-type hypersensitivity response was substantially induced, demonstrating the defective induction of oral tolerance in Gpr31-deficient mice. By analyzing the population of immune cells in the small intestinal lamina propria, we found that the percentage of RORγt⁺ Treg cells in the small intestine was reduced in Gpr31-deficient mice. We also found the percentage of antigen-specific RORγt⁺ Treg cells was significantly lower in Gpr31-deficient mice compared to the wild-type mice through the OT-II transfer experiment.</p> <p>In pyruvate-treated wild-type mice, a low dose of OVA efficiently induced oral tolerance. IL-10 production from intestinal CX3CR1^{high} myeloid cells was increased by OVA ingestion in wild-type mice, but not in Gpr31-deficient mice. CX3CR1^{high} myeloid cell-specific IL-10-deficient mice showed a defective induction of oral tolerance to OVA and a decreased accumulation of OVA-specific Treg cells in the small intestine.</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>These findings demonstrate that pyruvate acts on small intestinal CX3CR1^{high} myeloid cells via GPR31 and mediates the maintenance of intestinal Treg cells through the production of IL-10, thereby contributing to the effective induction of oral tolerance</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) LIU QIZHI			
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	山崎 晶 署名
	副 査	大阪大学教授	石井 優 署名

論文審査の結果の要旨

小腸の粘膜固有層に存在するCX3CR1分子を発現する食食細胞は、腸管腔内の食餌抗原を取り込み、制御性T細胞を誘導する樹状細胞にその抗原を受け渡すことで、食餌抗原に対する免疫寛容に寄与することが知られている。本研究は、CX3CR1陽性食食細胞におけるピルビン酸とその受容体であるGPR31のシグナル経路が、経口免疫寛容誘導を促進させることを、GPR31欠損マウスと卵白アルブミンに対する遅延型皮膚反応の実験系を用いて明らかにした研究である。本研究により、腸内細菌が産生するピルビン酸、また経口摂取したピルビン酸によって、CX3CR1陽性食食細胞を介して経口免疫寛容が促進されることが示され、本研究は経口免疫寛容成立のメカニズム解明に大いに貢献する研究であるとともに、ピルビン酸経口投与が食物アレルギーの新たな治療の選択肢となる可能性を示した研究である。よって本研究の成果は、学位の授与に値すると考える。