



Title	Lysophosphatidylserines derived from microbiota in Crohn' s disease elicit pathological Th1 response
Author(s)	大竹, 由利子
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/91769
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	大竹 由利子
論文題名 Title	Lysophosphatidylserines derived from microbiota in Crohn's disease elicit pathological Th1 response (クローン病患者の腸内細菌に由来するリゾホスファチジルセリンは病的なTh1応答を誘導する)
論文内容の要旨 〔目的(Purpose)〕 炎症性腸疾患 (IBD) の病態における脂質代謝物の役割は十分に解明されていない。我々はこれまでにクローン病 (CD) 患者の血漿中でlysophosphatidylserine (LysoPS) が上昇していることを明らかにしたが、LysoPSの腸管炎症における作用は不明である。本検討では、CD患者糞便の腸内細菌叢および脂質濃度の変動を検討し、さらに腸炎モデルマウスおよびin vitroで培養したT細胞を用いてLysoPSの作用を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 CD患者と健康対照者糞便中の脂質濃度を測定し、CD患者糞便中で増加する15の脂質分子種を同定した。このうち、CD患者血漿中でも濃度上昇しているものは18:0 LysoPS、18:1 LysoPSの2分子種のみであった。またショットガンシークエンシング解析によりCD患者の腸内細菌叢における遺伝子発現の変化を検討したところ、CD患者の腸内細菌叢でLysoPS産生に関与する遺伝子であるECSF_3660の発現増加を認めた。次に2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) 腸炎モデルおよび<i>Rag2</i>^{-/-}マウスに野生型naive T細胞を移入したT細胞依存型腸炎モデルを用い、LysoPSを連日腹腔内投与して腸炎への影響を検討した。腸炎重症度は体重変化、腸管長、組織学的炎症スコアにより評価し、腸管粘膜固有層リンパ球 (LPL) における炎症性サイトカイン遺伝子発現解析やCD4⁺ T細胞集団のフローサイトメトリー解析を行った。その結果、いずれのモデルでもLysoPS投与群で腸炎重症度が増悪した。また、LPLにおける<i>Ifng</i> mRNAの増加とIFN-γ⁺CD4⁺T細胞の増加が確認された。<i>In vitro</i>では、マウス脾細胞由来naive T細胞をTh1誘導条件で培養し、LysoPS添加に伴う細胞内代謝の変化を検討したところ、LysoPSはマウスnaive T細胞からTh1への分化を促進した。LysoPS添加Th1細胞のRNAシークエンシング解析では代謝関連パスウェイの亢進が示唆され、細胞内代謝アッセイを用いて解糖系の指標であるExtracellular Acidification Rate (ECAR) を測定すると、LysoPS添加によりTh1細胞の解糖系が促進されることが示された。そこで便中の18:1 LysoPSの濃度が低い・中程度・高いクローン病患者の末梢血中のCD4⁺ T細胞を用いてECARを測定したところ、便中のLysoPS濃度に比例してECARの値が高くなることが示された。また、マウスおよびヒトのTh1細胞において、18:1 LysoPS刺激時に解糖系阻害剤である2-デオキシグルコース (2-DG) を添加すると、18:1 LysoPS依存的なIFN-γ産生亢進が抑制された。さらにLysoPS受容体遺伝子であるP2Y10を欠損させたマウスを作成し、LysoPS投与による腸炎への影響を検討した。その結果、P2Y10欠損naive T細胞を移入した<i>Rag2</i>^{-/-}マウスでは、LysoPS投与によるTh1細胞増加が抑制されており、大腸炎の増悪も抑制されることが示された。 〔総括(Conclusion)〕 CD患者糞便中では腸内細菌依存的LysoPS濃度上昇がみられ、またLysoPSはその受容体を介しTh1細胞の代謝を亢進させ、マウス大腸炎増悪に関与することが示唆された。LysoPSおよびその受容体がCDの免疫病態に関与する治療ターゲットとなる可能性が考えられた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 大竹 由利子				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	竹原 徹	署名
	副 査	大阪大学教授	熊 御 淳	署名
	副 査	大阪大学教授	茂呂 和世	署名

論文審査の結果の要旨

クローン病 (CD) 患者血漿中では脂質代謝物であるlysophosphatidylserine (LysoPS) が増加する。本検討ではCD糞便中でもLysoPSが増加しており、また大腸菌由来のLysoPS産生酵素遺伝子量が増加していることを見出した。腸炎モデルマウスへのLysoPS投与により腸管Th1増加を伴う腸炎増悪がみられた。またLysoPSはTh1のIFN- γ 産生と解糖系を促進した。LysoPS受容体欠損T細胞移入マウスではLysoPSの大腸炎増悪作用が抑制された。以上よりCD患者では腸内細菌依存的にLysoPS産生が増加し、P2Y10受容体を介してTh1細胞解糖系を亢進させ、T細胞の過剰応答により腸炎を増悪させる可能性が示唆され、腸内細菌叢やP2Y10受容体がCDの治療ターゲットとなりうることが考えられた。本検討は基礎と臨床をつなぐ架け橋となる研究であり、学位に値するものと考えらる。