



Title	Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota
Author(s)	植村, 憲
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93044
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	植村 憲
論文題名 Title	Bacterial induction of B cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota (腸内細菌によって誘導されるB細胞の細胞老化が腸内細菌叢の加齢性変化を引き起こす)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
先進国を中心に高齢化が進行しており、加齢性疾患の発症メカニズムの解明は喫緊の課題である。腸内細菌叢は個体の恒常性維持に重要な役割を果たしているが、加齢とともに腸内細菌叢のバランスの乱れ (dysbiosis) が起こり、様々な疾患の原因となると考えられている。一方で、細胞老化は不可逆的な細胞周期の停止を特徴とする発癌抑制機構の一つであるが、細胞老化をおこした細胞 (老化細胞) は加齢とともに体内に蓄積し、種々の炎症物質を分泌することで慢性炎症を惹起し加齢性疾患の原因となることが明らかになってきている。このように、dysbiosisと老化細胞の蓄積はどちらも加齢に伴って起こり、加齢性疾患の原因となるが、この2つの現象の間にはどのような関係があるのか明らかになっていない。そこで、加齢の過程における腸内細菌叢と細胞老化の関連を解明することを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
まず、腸内細菌叢と老化細胞の蓄積に関連があるか検討するため、老化細胞イメージングマウス (<i>p16Luc</i>マウス) を無菌環境下とSpecific pathogen-free (SPF) 環境下で長期飼育し、経時的な老化細胞の蓄積の変化を観察した。その結果、SPF環境下で長期飼育した<i>p16Luc</i>マウスでのみ回腸部で強い発光シグナルが認められたことから、腸内細菌が加齢に伴う回腸における老化細胞の蓄積に関与していることが示唆された。さらに、細胞老化をおこしている細胞種を特定するため回腸のsingle-cell RNA発現解析を行ったところ、胚中心B細胞が細胞老化を起こしていることが明らかとなった。胚中心B細胞は腸内細菌叢の制御に関わる免疫グロブリンA (IgA) の産生に重要な細胞であることから、胚中心B細胞の細胞老化が加齢に伴うIgA産生及び腸内細菌叢の変化に影響を及ぼしている可能性を考えた。そこで、経時的に糞便を回収し、加齢に伴うIgA濃度と腸内細菌叢の変化を解析したところ、加齢に伴ってIgA濃度の低下とともに腸内細菌叢の有意な変化が観察された。さらにIgAの腸内細菌に対する結合性も加齢によって変化していることが明らかとなった。このIgAの質および量的な変化が細胞老化によるものか検討するため、細胞老化誘導因子である<i>p16^{INK4a}</i>および<i>p21^{RAFI/CIP1}</i>を欠損することで細胞老化を起こしにくくしたマウス (<i>p16/p21DKO</i>マウス) と野生型マウス (WTマウス) の加齢変化を比較したところ、<i>p16/p21DKO</i>マウスでは加齢に伴うIgA濃度の低下及びIgAレパトアの多様性の減少が抑制されており、細胞老化が加齢に伴うIgAの量及び質的变化の一因であることが示唆された。さらに、B細胞の細胞老化がIgA産生および腸内細菌叢に与える影響を検討するため、TおよびB細胞欠損マウス (<i>Rag1KO</i>) マウスに若齢WTマウスより単離したT細胞とともに老齢WTもしくは老齢<i>p16/p21DKO</i>マウスから単離したB細胞を移植し比較を行った。その結果、老齢WTマウス由来のB細胞を移植したマウスに比べ、老齢<i>p16/p21DKO</i>マウス由来のB細胞を移植したマウスでは、移植後のIgA産生およびIgAレパトアの多様性の増加がみられ、B細胞の細胞老化が加齢によるIgAの質および量的変化の一因であることが明らかとなった。さらに、<i>Rag1KO</i>マウスにおける腸内細菌叢の乱れが、老齢<i>p16/p21DKO</i>マウス由来のB細胞を移植すると改善されたことから、B細胞の細胞老化が腸内細菌叢の乱れの一因となっていることが示唆された。また、老齢<i>p16/p21DKO</i>マウス由来のB細胞を移植したマウスでは、コレラ毒素に対する特異的なIgA応答が誘導されたことから、B細胞の細胞老化は加齢による病原体に対する特異的な抗体の産生能力の低下の一因であることも明らかとなった。加齢に伴いグラム陰性細菌の構成成分であるリポポリサッカライド (LPS) の組織内浸潤が認められたため、B細胞にLPSを加え培養したところ、B細胞に細胞老化が誘導された。興味深いことに、加齢に伴い増加するグラム陰性菌である<i>B. acifidifaciens</i>の死菌によっても同様にB細胞の細胞老化が誘導された。従って、加齢に伴い増加するグラム陰性細菌のLPSが回腸の胚中心B細胞の細胞老化の原因となっていることが明らかとなった。	
〔総 括(Conclusion)〕	
我々は、腸内細菌の持続的な刺激が回腸における胚中心B細胞の細胞老化を引き起こすことで、IgAの質および量的変化を誘導し、加齢に伴うdysbiosisの一因となっていることを突き止めた。本研究により、これまで知られていなかった加齢に伴う細胞老化とdysbiosisの関係性が明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 植村 憲		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授 原 英 二
	副 査	大阪大学教授 坪川 西人
	副 査	大阪大学教授 石田 太

論文審査の結果の要旨

昨今、加齢性疾患の制御法の開発の必要性が叫ばれており、その発症メカニズムの解明は喫緊の課題である。細胞老化とdysbiosis（腸内細菌叢のバランスの乱れ）はどちらも加齢性疾患の原因と考えられているが、この2つの間にどのような関連があるのか不明であった。

申請者は本研究で、若齢と高齢の無菌マウスとSPFマウスを用いた解析から回腸の胚中心B細胞が腸内細菌依存的に細胞老化を起こしていることを見出した。さらに細菌叢解析やB細胞移植や培養実験により、加齢とともに持続的に腸内細菌の刺激を受けることにより、老化胚中心B細胞が蓄積し、IgA形質細胞への分化が抑制されることで、IgAの質的・量的な変化が起こり結果として加齢によるdysbiosisが起こることが明らかとなった。

以上のようにこれまで知られていなかった細胞老化とdysbiosisの関連を初めて示した重要な研究であり、学位の授与に値すると思われる。