



Title	Differential dependence on microbiota of IL-23/IL-22-dependent gene expression between the small- and large-intestinal epithelia
Author(s)	中谷, 彩香
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95975
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	中谷 彩香
論文題名 Title	Differential dependence on microbiota of IL-23/IL-22-dependent gene expression between the small- and large-intestinal epithelia (腸管上皮細胞におけるIL-23/IL-22を介した遺伝子発現制御は、小腸と大腸とで腸内細菌叢への依存性が異なる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕 腸管において骨髄系細胞から産生されるインターロイキン(IL)-23は、3型自然リンパ球やヘルパーT17細胞からのIL-22産生を誘導する。IL-22は上皮細胞からの抗菌分子の産生や上皮細胞増殖を促し、腸管のバリア機能の維持に重要なサイトカインである。また、IL-22が腸管上皮細胞の増殖を促すことがこれまでに報告されているが、分子メカニズムにおいては未だ不明である。小腸と大腸におけるIL-23/IL-22の機能についての包括的な研究は未だなく、小腸と大腸上皮細胞における共通点と相違点について明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Result)〕 我々は、野生型正常飼育specific-pathogen-free (SPF) マウス、野生型無菌飼育Germ-free (GF) マウス、IL23およびIL22遺伝子欠損(KO)マウスの小腸および大腸上皮細胞のRNA-sequence解析を行った。階層的クラスタリング解析・PCA解析の結果、IL-23/IL-22を介した遺伝子発現は、小腸では腸内細菌叢に大きく依存しているが、大腸においては腸内細菌叢に非依存であることが示唆された。次に、DESeq2による二群間比較を行い、GFマウス、IL22KOマウス、IL23KOマウスで優位に亢進または低下している発現変動遺伝子(DEG)数を抽出し比較したところ、小腸上皮細胞でのGF、IL22KO、IL23KOマウスのDEGは、大腸上皮細胞のDEGよりも多く、共通している遺伝子も多いことが明らかとなった。 K-means法によるクラスタリング解析では、GFマウス、IL23およびIL23KOマウスの小腸上皮細胞において防御反応や細菌に対する反応を含む免疫応答遺伝子群の発現が低下しており、微生物叢/IL-23/IL-22が小腸の宿主防御に重要であることが示された。一方大腸上皮細胞では、GFマウスでのみ免疫応答関連遺伝子群の発現の低下が認められ、IL-23/IL-22以外の経路を介してバリア機能を増強している可能性が示唆された。 さらに小腸上皮細胞ではGFマウス、IL23およびIL22KOマウスにおいて脂質吸収関連遺伝子の多くの発現が亢進していた。これは腸内細菌叢が、小腸粘膜の免疫細胞からのIL-23/IL-22産生誘導を介して、小腸における脂質吸収を制御していることが示唆される。一方、大腸上皮においては、IL22KOマウス、IL23KOマウスにおいて細胞分裂やCell cycleなどの細胞増殖に関する遺伝子の発現の低下を認めたが、GFマウスでは発現低下は認めなかった。さらに大腸上皮におけるIL-23/IL-22を介した経路は、サイクリン、サイクリン依存性キナーゼやコヒーシン関連分子の発現を促進し、細胞周期の抑制因子であるストラテフィン(SFN)の発現を抑制することによって、細胞周期の進行を促している可能性が示唆された。 〔総括(Conclusion)〕 IL-23/IL-22を介した遺伝子発現は、小腸では腸内細菌叢に大きく依存しているが、大腸においては腸内細菌叢への依存度が大きく低下することを明らかにした。またエンリッチメント解析から、IL-23/IL-22によって上皮細胞で制御される遺伝子群は、小腸と大腸で大きく異なることが示された。本研究により、IL-23/IL-22による上皮細胞の遺伝子発現制御は、小腸と大腸とで腸内細菌叢への依存性が異なり、さらにその生理的な役割も異なることが明らかとなった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 中谷 彩香				
論文審査担当者	(職)	氏 名		
	主 査	大阪大学教授	猪俣 孝典	〒 〇〇
	副 査	大阪大学教授	岡田 隆家	〒 〇〇
	副 査	大阪大学教授	茂呂 和世	〒 〇〇

論文審査の結果の要旨

腸管上皮細胞におけるインターロイキン(IL)-23/IL-22は腸管のバリア機能の維持に重要なサイトカインであるが、小腸と大腸における機能の類似点と相違点については明らかとなっていない。本論文では、野生型正常飼育マウス、野生型無菌飼育マウス、IL23およびIL22遺伝子欠損マウスの小腸および大腸上皮細胞の遺伝子発現解析を行い、IL-23/IL-22を介した遺伝子発現は、小腸では腸内細菌叢に大きく依存しているが、大腸においてはその腸内細菌叢への依存度が大きく低下することを明らかにした。またエンリッチメント解析から、IL-23/IL-22によって上皮細胞で制御される遺伝子群は、小腸と大腸で大きく異なることが示された。本論文において、IL-23/IL-22による上皮細胞の遺伝子発現制御は、小腸と大腸とで腸内細菌叢への依存性が異なることが示され、さらに小腸と大腸におけるIL-23/IL-22経路による生理的な役割についても明らかにし、学位論文に値すると考える。