

Title	The UDP-glucose/P2Y14 receptor axis promotes eosinophil-dependent large intestinal inflammation
Author(s)	劉, 力
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/96274">https://hdl.handle.net/11094/96274</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	劉 力
論文題名 Title	The UDP-glucose/P2Y14 receptor axis promotes eosinophil-dependent large intestinal inflammation (UDP-グルコース/P2Y14受容体シグナル経路活性化は好酸球依存性大腸炎を重症化させる)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>Ulcerative colitis (UC) is a chronic disorder of the large intestine with inflammation and ulceration. The incidence and prevalence of UC have been rapidly increasing worldwide, but its etiology remains unknown. In patients with UC, the accumulation of eosinophils in the large intestinal mucosa is associated with increased disease activity. However, the molecular mechanism underlying the promotion of intestinal eosinophilia in patients with UC remains poorly understood.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>Here, we show that uridine diphosphate (UDP)-glucose mediates the eosinophil-dependent promotion of colonic inflammation via the purinergic receptor P2Y14. The expression of P2RY14 mRNA was upregulated in the large intestinal mucosa of patients with UC. The P2Y14 receptor ligand UDP-glucose was increased in the large intestinal tissue of mice administered dextran sodium sulfate (DSS). In addition, P2ry14 deficiency and P2Y14 receptor blockade mitigated DSS-induced colitis. Among the large intestinal immune cells and epithelial cells, eosinophils highly expressed P2ry14 mRNA. P2ry14<sup>-/-</sup> mice transplanted with wild-type bone marrow eosinophils developed more severe DSS-induced colitis compared with P2ry14<sup>-/-</sup> mice that received P2ry14-deficient eosinophils. UDP-glucose prolonged the lifespan of eosinophils and promoted gene transcription in the cells through P2Y14 receptor-mediated activation of ERK1/2 signaling. Thus, the UDP-glucose/P2Y14 receptor axis aggravates large intestinal inflammation by accelerating the accumulation and activation of eosinophils.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>In this study, we showed that the P2Y14 receptor in eosinophils exerts an immunomodulatory effect in the colon. The UDP-glucose/P2Y14 receptor axis in eosinophils induces prolonged survival and enhances gene expression through the activation of ERK1/2 signaling, thereby exacerbating large intestinal pathology.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		劉力	
論文審査担当者	(職)	氏名	
	主査	大阪大学教授	竹田 潔
	副査	大阪大学教授	山本雅裕
	副査	大阪大学教授	石井 優
論文審査の結果の要旨			
<p>潰瘍性大腸炎患者の腸粘膜では、ダメージ関連分子パターンであるUDP-glucoseを認識するP2Y<sub>14</sub>受容体が高発現していることが報告されている。しかし、UDP-glucose-P2Y<sub>14</sub>受容体経路が腸管炎症制御および腸管恒常性維持におよぼす影響は不明である。本研究では、野生型マウスの解析により、デキストラン硫酸塩 (DSS) 誘導性大腸炎発症時に腸管内のUDP-glucose濃度が上昇することを明らかにした。さらに、野生型マウスに比べ<i>P2ry14</i>欠損マウスでは、大腸炎の重症度が低下することが示された。DSS誘導性腸炎モデルでは、P2Y<sub>14</sub>受容体アンタゴニストの投与により大腸の炎症が改善した。つぎに、DSS投与後の大腸における免疫細胞の浸潤について解析した結果、<i>P2ry14</i>欠損マウスの大腸では好酸球の浸潤が顕著に低下していることが示され、腸炎発症時に増加するUDP-glucoseはP2Y<sub>14</sub>受容体を介して好酸球依存的な大腸炎の重症化に関与することが明らかとなった。UDP-glucoseは腸炎モデルで大腸好酸球のERK1/2シグナル経路を活性化し、アポトーシスを抑制することが示唆された。結論として、UDP-glucoseはP2Y<sub>14</sub>受容体依存的なERK1/2シグナル経路の活性化を介して好酸球の生存を促進し、それによって大腸炎を悪化させることを明らかにした。本研究論文は学位論文として十分な内容を有すると判断し、学位の授与に値すると思われる。</p>			