

Title	メタボライト受容体を介した腸管Th17細胞の多様性の制御と新規IBD治療方法の開発
Sub Title	Metabolite receptor-mediated regulation of intestinal Th17 cell heterogeneity and development of novel IBD treatment methods.
Author	三上, 洋平(Mikami, Yohei)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>炎症性腸疾患(IBD)は、原因不明の慢性的な経過をたどる腸管の難治性炎症性疾患であり、腸管に特に豊富に存在することが知られているTh17細胞の関与が報告されているものの、未だTh17細胞を標的とした治療は奏功しておらず、Th17細胞のさらなる理解がIBDの病態解明に必須である。マウス腸管よりTh細胞を単離し、Th細胞の1細胞レベルでの遺伝子発現解析(single cell RNA-seq)を行った。腸管内Th17細胞は、遺伝子発現により、1. Il17aとIl22を発現している細胞、2. Il17aとIfngの両方を発現している細胞、3. 静止期細胞、4. Mki67、Il17a、Ifngを発現する活性化分裂期細胞、5. Ifng、Gzma、Hspa1a、Ccl5を発現する細胞、6. Il17aとIl10、Foxp3を発現する細胞と6個のTh17細胞クラスターに大別された。このように、遺伝子発現モジュールに基づき腸管内Th17細胞の再分類を行うことに成功した。</p> <p>さらに興味深いことに、Cluster 6など、抑制性Th17細胞は、葉酸受容体(FR)を高発現していることが明らかとなり、マウスに葉酸欠乏食を投与したところ、Foxp3+ RORgt-の末梢性Treg細胞が減少するとともに、RORgt+ Foxp3-のTh17細胞の増加が認められた。これらの結果および、クローン病では葉酸欠乏が散見されることから、葉酸およびT細胞上の葉酸受容体が、腸管内のTh17/Tregバランスを制御する重要な制御機構である可能性が示唆された。</p> <p>Inflammatory bowel disease (IBD) is an intractable inflammatory disease of the intestinal tract with a chronic course of unknown cause. Although Th17 cells are known to be particularly abundant in the intestinal tract and have been reported to be involved, treatments targeting Th17 cells have not yet been successful, and further understanding of Th17 cells is essential for elucidating the pathogenesis of IBD.</p> <p>We isolated Th cells from the mouse intestinal tract and analysed gene expression at the single cell level of Th cells (single cell RNA-seq). Th17 cells in the intestinal tract were classified by gene expression as 1. cells expressing Il17a and Il22, 2. cells expressing both Il17a and Ifng, 3. quiescent cells, 4. activated mitotic cells expressing Mki67, Il17a and Ifng, 5. Ifng, Gzma, Hspa1a, Ccl 5-expressing cells, and 6. six Th17 cell clusters broadly divided into Il17a- and Il10- and Foxp3-expressing cells. Thus, a reclassification of Th17 cells in the intestinal tract based on gene expression modules was successfully achieved.</p> <p>These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive inflammatory responses in the intestinal tract.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210251

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	三上 洋平	氏名 (英語)	Yohei Mikami		
研究課題 (日本語)						
メタボライト受容体を介した腸管 Th17 細胞の多様性の制御と新規 IBD 治療方法の開発						
研究課題 (英訳)						
Metabolite receptor-mediated regulation of intestinal Th17 cell heterogeneity and development of novel IBD treatment methods.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>炎症性腸疾患(IBD)は、原因不明の慢性的な経過をたどる腸管の難治性炎症性疾患であり、腸管に特に豊富に存在することが知られている Th17 細胞の関与が報告されているものの、未だ Th17 細胞を標的とした治療は奏功しておらず、Th17 細胞のさらなる理解が IBD の病態解明に必須である。</p> <p>マウス腸管より Th 細胞を単離し、Th 細胞の 1 細胞レベルでの遺伝子発現解析(single cell RNA-seq)を行った。腸管内 Th17 細胞は、遺伝子発現により、1. Il17a と Il22 を発現している細胞、2. Il17a と Ifng の両方を発現している細胞、3. 静止期細胞、4. Mki67、Il17a、Ifng を発現する活性化分裂期細胞、5. Ifng、Gzma、Hspa1a、Ccl5 を発現する細胞、6. Il17a と Il10、Foxp3 を発現する細胞と 6 個の Th17 細胞クラスターに大別された。このように、遺伝子発現モジュールに基づき腸管内 Th17 細胞の再分類を行うことに成功した。</p> <p>さらに興味深いことに、Cluster 6 など、抑制性 Th17 細胞は、葉酸受容体(FR)を高発現していることが明らかとなり、マウスに葉酸欠乏食を投与したところ、Foxp3+ RORgt-の末梢性 Treg 細胞が減少するとともに、RORgt+ Foxp3-の Th17 細胞の増加が認められた。</p> <p>これらの結果および、クローン病では葉酸欠乏が散見されることから、葉酸および T 細胞上の葉酸受容体が、腸管内の Th17/Treg バランスを制御する重要な制御機構である可能性が示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Inflammatory bowel disease (IBD) is an intractable inflammatory disease of the intestinal tract with a chronic course of unknown cause. Although Th17 cells are known to be particularly abundant in the intestinal tract and have been reported to be involved, treatments targeting Th17 cells have not yet been successful, and further understanding of Th17 cells is essential for elucidating the pathogenesis of IBD.</p> <p>We isolated Th cells from the mouse intestinal tract and analysed gene expression at the single cell level of Th cells (single cell RNA-seq). Th17 cells in the intestinal tract were classified by gene expression as 1. cells expressing Il17a and Il22, 2. cells expressing both Il17a and Ifng, 3. quiescent cells, 4. activated mitotic cells expressing Mki67, Il17a and Ifng, 5. Ifng, Gzma, Hspa1a, Ccl 5-expressing cells, and 6. six Th17 cell clusters broadly divided into Il17a- and Il10- and Foxp3-expressing cells. Thus, a reclassification of Th17 cells in the intestinal tract based on gene expression modules was successfully achieved.</p> <p>These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive inflammatory responses in the intestinal tract.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Iwata K, Mikami Y, Kato M, Yahagi N, Kanai T.	Pathogenesis and management of gastrointestinal inflammation and fibrosis: from inflammatory bowel diseases to endoscopic surgery.	Inflamm Regen.	2021 Jul 14;41(1):21.			
Mikami Y, Tsunoda J, Kiyohara H, Taniki N, Teratani T, Kanai T.	Vagus nerve-mediated intestinal immune regulation: therapeutic implications of inflammatory bowel diseases.	Int Immunol.	2022 Jan 22;34(2):97-106.			
Kinouchi K, Mikami Y, Kanai T, Itoh H.	Circadian rhythms in the tissue-specificity from metabolism to immunity: insights from omics studies.	Mol Aspects Med.	2021 Aug;80:100984.			