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. II17aとII22を発現している細胞、2. II17aとIfngの両方を発現している細胞、3. 静止期細胞、4. Mki67、II17a、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. II17aとII10、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。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も、葉酸およびT細胞上の葉酸受容体が、腸管内のTh17/Treg/ド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。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		,				
Author 三上、洋平(Mikami, Yohei) Publication year 2022 Jitite 学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Jal.C DOI Abstract 学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract 学年振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract 学年振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract 学年振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract 学年振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract 学年で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細胞の買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細胞の書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。マウス陽管よりTh組胞を単型し、Th組制の41組配し入しての遺伝子発展が試りている細胞、2. Il17aとIffgの両方を発現している細胞、3. 静止期細胞、4. Miki67、Il17a、Iffgを発現する活性化分製制細胞、5. Iffg、Gzma、Hspa1a、Ccl5を発現する細胞、6. Il17aとIf10、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陽管内Th17細胞の再分類を行っことに成功した。 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、マウスに葉酸欠乏を変与したところ、Foxp3+ ROR費にの未満性下寝細胞が減少するとともに、RORg1+ 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も、葉酸およびT細胞上の薬酸受容体が、腸管内のTh17Treg/ドランスを制御機構である可能性が示唆された。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. 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 Il19. and Foxp3-expressing cells. Thus, a reclassification of Th17 cells in the intestinal tract based on gene expression modules was successfully achieved. These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive inflammatory responses in the intestinal tract.	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				
Publication year 2022 少事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)	Sub Title	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				
Publication year 2022 Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract 学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract グ症性腸疾患(IBD)は、原因不明の慢性的な経過をたどる陽管の難治性炎症性疾患であり、陽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細胞を標め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。マウス陽管より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。陽管内Th17細胞は、遺伝子発現により、1. Il17aとII22を発現している細胞、2. Il17aとIIng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陽管内Th17細胞の再分類を行うことに成功した。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細胞の閉切が認められた。これらの結果および、クローン病では実酸欠乏が散りされることがらも、葉酸およびT細胞上の葉酸受容体が、腸管内のTh17/Treg/ド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。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. 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 at 1. cells expressing Il17a and Il172, and Il173 and Il173 and Il173 and Il174 and Il104 and Foxp3-expressing cells. Thus, a reclassification of Th17 cells in the intestinal tract based on gene expression modules was successfully achieved. These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive inflammatory responses in the intestinal tract. Notes Genre Research Paper	Author	三上, 洋平(Mikami, Yohei)				
Jittle 学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.) Abstract	Publisher					
Abstract	Publication year	2022				
Abstract	Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)				
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、1.11/7aとII22を発現している細胞、2.11/7aとIIfngの両方を発現している細胞、3.静止期細胞、4. Mki67、11/7a、Ifngを発現する活性化分裂期細胞、5. Ifng、Gzma、Hspa1a、CcI5を発現する細胞、6.11/7aとII10、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。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。これらの結果および、クローン病では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。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. 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, Thus, a reclassification of Th17 cells in the intestinal tract based on gene expression modules was successfully achieved. These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive inflammatory responses in the intestinal tract.	JaLC DOI					
Notes Genre Research Paper	Abstract	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。マウス陽管より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 RNAseq)を行った。陽管内Th17細胞は、遺伝子発現により、1. II17aとII22を発現している細胞、2. II17aとIfngの両方を発現している細胞、3. 静止期細胞、4. Mki67、II17a、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. II17aとII10、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陽管内Th17細胞の再分類を行うことに成功した。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も、葉酸およびT細胞上の葉酸受容体が、陽管内のTh17/Treg/ブ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。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. We isolated Th cells (single cell RNA-seq). Th17 cells in the intestinal tract were classified by gene expression as 1. cells expressing II17a and II22, 2. cells expressing both II17a and Ifng, 3. quiescent cells, 4. activated mitotic cells expressing Mki67, II17a and Ifng, 5. Ifng, Gzma, Hspa1a, Ccl 5-expressing cells, and 6. six Th17 cell clusters broadly divided into II17a- and II10- and Foxp3-expressing cells. Thus, a reclassification of Th17 cells in the intestinal tract based on gene expression modules was successfully achieved. These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive				
Genre Research Paper	Notes					
URL https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2021000003-20210251		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.

2021 年度 学事振興資金 (個人研究) 研究成果実績報告書

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
	氏名	三上 洋平	氏名 (英語)	Yohei Mikami		1,000 (19A) 1 D

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

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。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も、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。

2. 研究成果実績の概要(英訳)

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.

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.

These results suggest that heterogeneity of Th17 cells may contribute to the excessive inflammatory responses in the intestinal tract.

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)			
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.			
Kiyohara H, Taniki N,	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.			