

Title	生体イメージングを利用した腸管内細胞4次元動態解析と腸管内微小環境の統合的理解
Sub Title	Four-dimensional analysis of intestinal cell dynamics using in vivo imaging and an integrated understanding of the intestinal microenvironment
Author	筋野, 智久(Sujino, Tomohisa)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>腸管内における制御性T細胞 ( Treg ) の局在を2光子顕微鏡を利用し解析した。腸管上皮近傍にある細胞集団はRorγ陽性の腸内細菌依存的に誘導されるTregであることを見出した。さらに腸管内神経と腸管内Tregの局在を同時解析することで腸管内neuro transmitterであるアセチルコリン依存的に同細胞が誘導されることを見出した ( Teratani T, Harada Y, Sujino T Nature 2020 ) 。</p> <p>また腸管上皮近傍に特定の薬剤を投与することでTregの局在、動態が変化することを見出し、腸管上皮からのシグナル伝達が、局在、挙動に重要な役割を果たしていることを見出している。2つのシグナル因子の同定を行い、実際に2つの因子が上皮から欠損したマウスでは薬剤の誘導を行ってもTregの動態変化が起きないことを見出している。</p> <p>実際にヒト腸管検体でも同様の検討を行い、上皮内に特定のシグナルを入れる薬剤を内服している患者のみにおいてTregの局在が大きく変わることを見出した。</p> <p>さらに腸管上皮オルガノイドと腸管内のTregを共培養する系を確立し、2光子顕微鏡で観察した。一部の細胞集団は上皮下から管腔内に侵入する像、また、一部は腸管上皮オルガノイドを破壊する像を認めた。他のT細胞であるTCRγδ細胞はオルガノイドに接して移動する挙動を示すのに対し、Tregは大きく異なっていることを見出した。</p> <p>The localization of regulatory T cells (Treg) in the intestinal tract was analyzed by using two-photon microscopy. We found that the cell population in the vicinity of the intestinal epithelium was a Rorγ-positive intestinal bacteria-dependent Treg. Furthermore, by simultaneously analyzing the localization of intestinal nerves and intestinal Treg, we found that the cells were induced in a manner dependent on the intestinal neurotransmitter acetylcholine (Teratani T, Harada Y, Sujino T Nature 2020).</p> <p>We identified two signaling factors in the epithelial cells were involved in the Treg location and found that drug-induced Treg dynamics were reduced in mice lacking these two factors in the epithelium.</p> <p>In fact, we performed a similar study on human intestinal specimens and found that the localization of Treg was significantly altered only in patients taking drugs that upregulated a specific signal in the epithelium.</p> <p>We also established a system of co-culture of intestinal epithelial organoids and intestinal Treg, which was observed by two-photon microscopy. We found that the other T cells, TCRγδ cells, behaved in contact with organoids and migrated, whereas Treg was very different. Some Tregs penetrate into the lumen and some destroyed intestinal epithelial organoids.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0051">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0051</a>

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.

# 2020 年度 福澤基金研究補助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(有期・医学部)	補助額	1,500 千円
	氏名	筋野 智久	氏名 (英語)	Tomohisa Sujino		
研究課題 (日本語)						
生体イメージングを利用した腸管内細胞 4 次元動態解析と腸管内微小環境の統合的理解						
研究課題 (英訳)						
Four-dimensional analysis of intestinal cell dynamics using in vivo imaging and an integrated understanding of the intestinal microenvironment						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
筋野智久 (Tomohisa Sujino)		医学部 消化器内科 学部内講師				
原田洋輔 (Yosuke Harada)		医学部 消化器内科 特任助教				
吉松祐介 (Yusuke Yoshimatsu)		医学部 消化器内科 大学院生				
種本俊 (Shun Tanemoto)		医学部 消化器内科 大学院生				
1. 研究成果実績の概要						
<p>腸管内における制御性 T 細胞 (Treg) の局在を 2 光子顕微鏡を利用し解析した。腸管上皮近傍にある細胞集団は Ror<math>\gamma</math>t 陽性の腸内細菌依存的に誘導される Treg であることを見出した。さらに腸管内神経と腸管内 Treg の局在を同時解析することで腸管内 neurotransmitter であるアセチルコリン依存的に同細胞が誘導されることを見出した (Teratani T, Harada Y, Sujino T Nature 2020)。</p> <p>また腸管上皮近傍に特定の薬剤を投与することで Treg の局在、動態が変化することを見出し、腸管上皮からのシグナル伝達が、局在、挙動に重要な役割を果たしていることを見出している。2 つのシグナル因子の同定を行い、実際に 2 つの因子が上皮から欠損したマウスでは薬剤の誘導を行っても Treg の動態変化が起きないことを見出している。</p> <p>実際にヒト腸管検体でも同様の検討を行い、上皮内に特定のシグナルを入れる薬剤を内服している患者のみににおいて Treg の局在が大きく変わることを見出した。</p> <p>さらに腸管上皮オルガノイドと腸管内の Treg を共培養する系を確立し、2 光子顕微鏡で観察した。一部の細胞集団は上皮から管腔内に侵入する像、また、一部は腸管上皮オルガノイドを破壊する像を認めた。他の T 細胞である TCR<math>\gamma</math>d 細胞はオルガノイドに接して移動する挙動を示すのに対し、Treg は大きく異なっていることを見出した。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>The localization of regulatory T cells (Treg) in the intestinal tract was analyzed by using two-photon microscopy. We found that the cell population in the vicinity of the intestinal epithelium was a Ror<math>\gamma</math>t-positive intestinal bacteria-dependent Treg. Furthermore, by simultaneously analyzing the localization of intestinal nerves and intestinal Treg, we found that the cells were induced in a manner dependent on the intestinal neurotransmitter acetylcholine (Teratani T, Harada Y, Sujino T Nature 2020).</p> <p>We identified two signaling factors in the epithelial cells were involved in the Treg location and found that drug-induced Treg dynamics were reduced in mice lacking these two factors in the epithelium.</p> <p>In fact, we performed a similar study on human intestinal specimens and found that the localization of Treg was significantly altered only in patients taking drugs that upregulated a specific signal in the epithelium.</p> <p>We also established a system of co-culture of intestinal epithelial organoids and intestinal Treg, which was observed by two-photon microscopy. We found that the other T cells, TCR<math>\gamma</math>d cells, behaved in contact with organoids and migrated, whereas Treg was very different. Some Tregs penetrate into the lumen and some destroyed intestinal epithelial organoids.</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)			
Teratani T		Nature	2020.9			