

令和元年6月25日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16546

研究課題名(和文)炎症性腸疾患における抗原提示細胞の異常活性化の機序および機能解析

研究課題名(英文) Mechanism and functional analysis of abnormal activation of antigen presenting cells in inflammatory bowel disease

研究代表者

関戸 悠紀 (Sekido, Yuki)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：00781709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：【背景】ヒト腸管ミエロイド細胞は腸管ホメオスタシスに関わるが、クローン病を始めとした炎症性腸疾患ではサブセット毎に異なる異常活性化を示す。今回異常発生化に関与する遺伝子発現を解析することを目的に解析を行った。

【方法】クローン病3症例および大腸癌4症例から腸管を採取し、フローサイトメトリーを用いてCD14+CD163low、CD14-CD11c+、CD14-CD11c-の三分画を採取、RNAシーケンスを行い、GeneOntology解析を行った。

【結果】正常腸管における3者間の発現パターンは異なっていた。前2者については正常例とクローン病症例での発現変動パターンが異なっていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

少数サンプルでの研究ではあるが、ヒト腸管ミエロイド細胞のサブセット特有の発現変動パターンを明らかにした。また、各サブセットにおいて正常腸管に対してクローン病において特有の発現変動パターンを明らかにした。それぞれの発現変動のGO解析ではそれぞれの発現変動に特有にenrichされるGOを明らかにした。

今後今回同定されたサブセット固有にenrichされていた病態への関与が疑われるPathwayなどの機能解析を行うことで炎症性腸疾患症例の腸管ミエロイド細胞におけるサブセット特異的な異常活性化のメカニズムが明らかにできれば病態解明に繋がる可能性があり、病態に基づいた治療開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：BACKGROUND: Human intestinal myeloid cells are involved in intestinal homeostasis, however in inflammatory bowel diseases such as Crohn's disease, each subset exhibits abnormal activation. In this study, we analyzed gene expression pattern of Crohn's disease patients.

METHODS: The intestinal samples were collected from 3 cases of Crohn's disease and 4 cases of colon cancer, and 3 fractions of CD14+CD163low, CD14-CD11c+, CD14-CD11c- were collected using flow cytometry. RNA sequencing and GeneOntology analysis were performed.

RESULTS: The expression pattern among three subsets in normal intestine was different. The former two subsets had different expression patterns in normal and Crohn's disease cases.

研究分野：腸管免疫

キーワード：Crohn's Disease CD163 myeloid cell RNA sequencing CD14

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景
ヒト腸管ミエロイド細胞は腸管ホメオスタシスに関わるが、クローン病を始めとした炎症性腸疾患ではサブセット毎に異なる異常活性化を示すが、異常活性化の機序は不明である。
2. 研究の目的
炎症性腸疾患における腸管ミエロイド細胞の異常活性化の原因に関与する遺伝子発現を解析することを目的とした。
3. 研究の方法
クローン病 3 症例および大腸癌 4 症例から腸管を採取し、フローサイトメトリーを用いて CD14+CD163low、CD14-CD11c+、CD14-CD11c- の三分画を採取、RNA シークエンスを行い、GeneOntology 解析を行った。
4. 研究成果
正常腸管における 3 者間の発現パターンは異なっていた (結果 1.1、結果 1.2)。

結果 1.1 正常結腸 CD163^{low}細胞で 特異的に頻度上昇していた GO-biological process (Enrichment 順)

Gene Ontology term (biological process)	FDR	Fold Enrichment
cytokine secretion involved in immune response	9.03E-03	46.25
positive regulation of prostaglandin-E synthase activity	9.00E-03	46.25
positive regulation of peptidyl-tyrosine autophosphorylation	1.94E-02	27.75
negative regulation of interleukin-12 production	3.31E-06	24.66
N-acetylneuraminate catabolic process	2.66E-02	23.12
copper ion transmembrane transport	2.65E-02	23.12
response to peptidoglycan	2.38E-04	21.34
negative regulation of MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway	3.44E-02	19.82
regulation of interleukin-18 production	4.49E-02	17.34
negative regulation of actin nucleation	4.48E-02	17.34

結果 1.2 正常結腸 CD11c⁺細胞で 特異的に頻度上昇していた GO-biological process (Enrichment 順)

Gene Ontology term (biological process)	FDR	Fold Enrichment
polysaccharide assembly with MHC class II protein complex	4.15E-02	>100
peptide antigen assembly with MHC class II protein complex	1.10E-04	>100
positive regulation of T cell activation via T cell receptor contact with antigen bound to MHC molecule on antigen presenting cell	4.05E-02	>100
antigen processing and presentation, endogenous lipid antigen via MHC class Ib	4.92E-03	81.45
antigen processing and presentation, exogenous lipid antigen via MHC class Ib	8.43E-03	58.18
positive regulation of viral entry into host cell	1.69E-02	40.73
negative regulation of neural precursor cell proliferation	4.06E-04	33.94
regulation of antigen processing and presentation	4.77E-02	23.96
dendritic cell differentiation	1.90E-02	17.52
positive regulation of substrate adhesion-dependent cell spreading	2.66E-02	15.51

前2者については正常例とクローン病症例での発現変動パターンが異なっていた(結果2.1、結果2.2)。

結果 2.1 クローン病腸管 CD163^{low}細胞で 特異的に頻度上昇していた GO-biological process (Enrichment 順)

Gene Ontology term (biological process)	FDR	Fold Enrichment
interleukin-2-mediated signaling pathway	1.90E-02	48.22
interleukin-15-mediated signaling pathway	2.55E-02	40.81
type I interferon signaling pathway	1.66E-04	18.75
interferon-gamma-mediated signaling pathway	2.69E-03	14.94
defense response to virus	1.30E-03	8.33
negative regulation of cytokine production	7.60E-03	6.22
negative regulation of cell adhesion	8.60E-03	6.10
regulation of leukocyte differentiation	4.01E-02	5.28
viral process	1.29E-03	4.44
regulation of DNA-binding transcription factor activity	3.45E-02	4.29

結果 2.2 クローン病腸管 CD11c⁺細胞で 特異的に頻度上昇していた GO-biological process (Enrichment 順)

Gene Ontology term (biological process)	FDR	Fold Enrichment
negative regulation of CD40 signaling pathway	1.64E-02	>100
neutrophil aggregation	1.61E-02	>100
cell wall disruption in other organism	3.41E-02	>100
sequestering of zinc ion	3.36E-02	>100
positive regulation of interleukin-12 biosynthetic process	4.47E-02	>100
myeloid dendritic cell activation	1.87E-02	39.85
type I interferon signaling pathway	2.56E-03	22.14
antimicrobial humoral immune response mediated by antimicrobial peptide	2.38E-03	22.14
neutrophil chemotaxis	4.55E-03	18.04
regulation of leukocyte mediated cytotoxicity	3.20E-02	15.59

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Sekido Yuki, et al. Innate Myeloid Cell Subset-Specific Gene Expression Patterns in the Human Colon are altered in Crohn's Disease Patients. *Digestion* 2018.99;194-204.DOI:10.1159/000490890 (査読有り)

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等：なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者：なし

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者：なし

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。