

Intestinal villus structure contributes to even shedding of epithelial cells

甲斐（宮崎）, 悠斗

<https://hdl.handle.net/2324/6787448>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



KYUSHU UNIVERSITY

氏名：甲斐（宮崎）悠斗

論文名：Intestinal villus structure contributes to even shedding of epithelial cells
(腸絨毛構造は腸上皮細胞の均一な脱落に寄与する)

区分：甲

論文内容の要旨

腸絨毛は腸内腔表面に多数存在する腸上皮細胞に覆われた指様の突起構造である。腸絨毛は腸腔表面を拡大して効率的な吸収に寄与している。腸上皮の細胞ターンオーバー（代謝回転）では、陰窓内で増殖した腸上皮細胞が腸絨毛に入り、腸絨毛表面を上行して腸絨毛の先端から腸内腔に脱落する。小腸は上皮内の総細胞数を一定に保ちながら細胞を入れ替え、腸上皮を新鮮な細胞で満たすことにより腸上皮の恒常性を維持している。本研究では、腸絨毛に特徴的な突起構造が腸上皮細胞の正常なターンオーバーに与える影響を細胞の古さ（細胞年齢）の観点から理論的に検討した。まず、上皮細胞が陰窓開口部と絨毛先端の間の最短経路を移動する時間に着目した確率モデルを構築した。この確率モデルでは最短経路の細胞移動時間より古い細胞から無作為に脱落細胞が選択される。確率モデルより、腸絨毛の指様構造は最短経路長を延ばして細胞脱落を遅らせることで脱落する細胞年齢のばらつきを抑え、細胞ターンオーバーを厳密に制御していることが予測された。腸絨毛は細胞をおよそ均一な古さで脱落させ、細胞が早期に脱落することや上皮内に長期間滞在することを制限している。次に、細胞集団運動の計算機シミュレーションを行った。腸絨毛の指様構造はより短い突起構造や平坦な構造と比べて脱落細胞年齢のばらつきが小さく、確率モデルの予測と一致した。最後に、細胞挙動の違いが細胞ターンオーバーに与える影響を同様の計算機シミュレーションによって検討した。脱落部位へと向かう能動的な細胞移動は脱落細胞年齢のばらつきをさらに減少させ、細胞ターンオーバーを促進することを示した。また、乱れた細胞集団運動は脱落細胞年齢のばらつきを増加させ、協調した細胞集団運動が確率モデルの予測を支持することが示唆された。効率的な吸収のために腸内腔表面を拡大することが腸絨毛の主な役割であるが、本研究結果から、均一な古さで腸上皮細胞を脱落させることにより、腸絨毛が腸上皮の恒常性維持に寄与していることが示唆された。

（図1）上皮細胞ターンオーバーを記述する確率モデル。左図：指様構造をした腸絨毛の模式図。陰窓で増殖した細胞は腸絨毛上皮に入り（青矢印）、腸絨毛の頂点から内腔へと脱落する（赤矢印）。二重線は陰窓開口部と絨毛頂点の間の最短経路を示す。右図：腸絨毛上皮ターンオーバーの確率モデル。 τ_f は指様構造の最短経路細胞移動時間、N は指様構造の表面内に存在する総細胞数である。最短経路細胞移動時間を超えた年齢の細胞（破線枠）から n 個の細胞が脱落細胞として無作為に選択される（赤色）。上皮内に残った細胞の細胞年齢を 1 ずつ増加させた後、年齢 1 の細胞が陰窓から指様構造の上皮に n 個供給される（青色）。

（図2）確率モデルを用いて上皮形状が脱落細胞年齢の分布に与える影響を検討した。左列に指状構造、半球状構造、円盤状構造の模式図を示す。いずれの構造も細胞は陰窓から構造表面に入り（青矢印）、構造の中心から脱落する（赤矢印）。構造の表面積が等しいとき、二重線で示される陰窓開口部と脱落部位の最短経路は指状構造が最も長く、これに半球状構造、円盤状構造が続く。右列では、実験研究結果をもとにパラメータ値を決定し、確率モデルの数値計算を行った。各構造の脱落細胞年齢分布が示されている。脱落細胞年齢について、破線は最小値、実線は平均値、鎖線は90パーセンタイル値を表す。構造間で平均値は等しいが、標準偏差は指状構造が最も小さく、これに半球状構造、円盤状構造が続く。

