

令和5年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 国際共同研究推進助成金
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
研究課題名	腸内細菌に対する免疫反応の制御を用いた膵臓疾患の新規治療法開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：医学部内科学教室（消化器内科部門）渡邊智裕 共同研究者：医学部内科学教室（消化器内科部門）三長孝輔、 医学部教育センター 朴雅美 医学部内科学教室（消化器内科部門）鎌田研	

1. 研究目的・内容

腸内細菌に対する免疫反応は様々な疾患の発症に関わることが判明している。解剖学的に腸管と隣接する膵臓は腸内細菌に対する免疫反応が疾患発症に関わることが予想される。しかしながら、腸内細菌と膵臓疾患の関係は未解明である。我々は慢性膵炎・自己免疫性膵炎の発症に腸内細菌に対する免疫反応が関与することを報告してきた。本研究ではその詳細な機序に迫りたい。

2. 研究経過及び成果

我々は腸内細菌に対する免疫反応がどのようなメカニズムにより自己免疫性膵炎（autoimmunepancreatitis, AIP）を引き起こすのか？そのメカニズム解明に取り組み、腸内細菌叢の乱れを認識した形質細胞様樹状細胞（plasmacytoid dendritic cells, pDCs）がI型IFNとIL-33を放出し、AIPを引き起こすことを報告してきた。今年度は膵臓内でpDCsの活性化とI型IFNの産生に到るメカニズムの解明に取り組み、以下の成果を得た。なお、AIPモデルマウスとしては、MRL/MpJマウスにTLR3リガンドpoly(I:C)を投与するAIPモデルを使用した。

- 1) TLR3を発現するconventional dendritic cells (cDCs)がpoly(I:C)に反応し、I型IFN・CXCL9・CXCL10を放出する。
- 2) 上記のcDC由来CXCL9とCXCL10に反応して、CXCR3陽性CD4T細胞が膵臓へ集積する。
- 3) 上記のCXCR3陽性CD4T細胞はCCL25を放出し、CCR9陽性pDCsを腸管から呼び寄せる。
- 4) CCR9陽性pDCsは腸内細菌由来のTLR9リガンドに反応し、I型IFNを産生し、AIPを起こす。

上記の結果から、自己免疫性膵炎モデルマウスの膵臓における免疫細胞の詳細、つまり関わる細胞の種類と液性因子の全容が明らかになった。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

マウスの自己免疫性膵炎の膵臓で生じている免疫反応が実際にヒト自己免疫性膵炎においても再現されるかどうか？を検証する必要がある。特に I 型 IFN・CXCL9・CXCL10・CCL25 の血中濃度を測定し、これらの液性因子がバイオマーカーとして有用か否かを決定する。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Masuta Y, Minaga K, Otsuka Y, Okai N, Hara A, Masaki S, Nagai T, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. Cytokine and chemokine profiles in ulcerative colitis relapse after coronavirus disease 2019 vaccination. J Clin Biochem Nutr. 2024 Mar;74(2):127-135	雑誌、	2024年3月
Okai N, Masuta Y, Otsuka Y, Hara A, Masaki S, Kamata K, Minaga K, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. Crosstalk between NOD2 and TLR2 suppresses the development of TLR2-mediated experimental colitis. J Clin Biochem Nutr. 2024 Mar;74(2):146-153.	雑誌	2024年3月
Otsuka Y, Minaga K, Kudo M, Watanabe T. Role of leucine-rich repeat kinase 2 in severe acute pancreatitis. Front Immunol. 2024 Feb 19;15:1364839.	雑誌	2024年2月
Otsuka Y, Hara A, Minaga K, Sekai I, Kurimoto M, Masuta Y, Takada R, Yoshikawa T, Kamata K, Kudo M, Watanabe T. Leucine-rich repeat kinase 2 promotes the development of experimental severe acute pancreatitis. Clin Exp Immunol. 2023 Dec 12;214(2):182-196.	雑誌	2023年12月
Masuta Y, Otsuka Y, Minaga K, Honjo H, Kudo M, Watanabe T. Regulation of type I IFN responses by deubiquitinating enzyme A in inflammatory bowel diseases. J Clin Biochem Nutr. 2023 Sep;73(2):103-107	雑誌	2023年9月

<p>Kamata K, Hara A, Minaga K, Yoshikawa T, Kurimoto M, Sekai I, Okai N, Omaru N, Masuta Y, Otsuka Y, Takada R, Takamura S, Kudo M, Strober W, Watanabe T. Activation of the aryl hydrocarbon receptor inhibits the development of experimental autoimmune pancreatitis through IL-22-mediated signaling pathways. Clin Exp Immunol. 2023 May 11;212(3):171-83.</p>	<p>雑誌</p>	<p>2023年5月</p>
<p>Masuta Y, Minaga K, Kurimoto M, Sekai I, Hara A, Omaru N, Okai N, Otsuka Y, Takada R, Yoshikawa T, Masaki S, Kamata K, Honjo H, Arai Y, Yamashita K, Kudo M, Watanabe T. Activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 by muramyl dipeptide negatively regulates Toll-like receptor 9-mediated colonic inflammation through the induction of deubiquitinating enzyme A expression. Int Immunol. 2023 Feb 11;35(2):79-94.</p>	<p>雑誌</p>	<p>2023年2月</p>