

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		各種遺伝子欠損マウスを用いた慢性炎症の新規分子機構の同定		
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>		
研究代表者	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学分野	40歳以下	35歳以下
	職名・氏名	教授・審良 静男		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター自然免疫学分野		
	職名・氏名	特任講師・田中 宏樹		
	所属			
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上正晃		
概要 (100～150 字程度)		本研究では、炎症関連分子の発現を負に制御する Regnase-1 の切断酵素である Malt-1 の欠損マウスを用いて T 細胞における生理学的機能を調べた。その結果、Malt-1 欠損 CD4 T 細胞では抗原刺激依存的な Regnase-1 発現の減弱がキャンセルされるとともに IFN γ など炎症性サイトカインの産生量が低下、また Malt-1 欠損 CD4 T 細胞を移入したマウスでは抗原特異的な抗体応答が著明に減弱した。		
研究目的 (300 字程度)		慢性炎症は様々な疾患に関連があることから、より詳細な分子機構の解明は多くの疾患に対する新規治療法に繋がる。当研究室は独自に樹立した遺伝子改変マウスを用いて、これまで自然免疫関連分子の生理学的機能を数多く明らかにしてきた。一例として、Regnase-1 のリン酸化部位の変異マウスなどを遺伝子病制御研究所に導入し、村上教授らとともに Regnase-1 が非免疫系細胞でリン酸化を受け、炎症応答を制御していることを明らかにした (Tanaka et al., JEM, 2019)。本研究では、Regnase-1 の切断に関与する Malt-1 分子の T 細胞における生理学的機能について詳細な解析を行った。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		これまでの我々の研究結果から、T 細胞刺激後に Regnase-1 の発現はアルギニン残基に特異的なプロテアーゼである Malt1 によって分解を受け、炎症応答が惹起されることを明らかにしている (Cell 2013, JEM 2019)。本研究では、T 細胞特異的な Malt1 欠損マウスを用いて当該細胞における Malt1 の生理学的機能を調べた。Malt1 欠損マウス由来の CD4 T 細胞を抗 CD3/CD28 抗体や PMA/Ionomycin などにより刺激したところ、野生型 CD4 T 細胞で認められる Regnase-1 発現量の減少がほとんど認められず、Regnase-1 の標的である c-Rel mRNA レベルの減少、および炎症性サイトカインの産生が著明に抑制された。また、卵白アルブミン (OVA) に特異的な		

	Malt1 欠損 CD4 T 細胞を部分的に γ 線を照射した野生型マウスに移入して OVA で免疫したところ、野生型 CD4 T 細胞移植マウスでは正常にエフェクターCD4 T 細胞やメモリーCD4 T 細胞、および形質細胞の蓄積が認められたのに対し、Malt-1 欠損 CD4 T 細胞を移入したマウスではこれらの蓄積は見られなかった。すなわち、Malt1 は抗原刺激後の T 細胞において Regnase-1 の発現量を調節することにより正常な免疫応答を制御していることがわかった。本年度は、村上教授との共同研究にて多発性硬化症などの慢性炎症モデルを利用し、Malt1 欠損マウスの炎症病態の解析を行う。
成果	【学会報告】 参加者名、講演タイトル、学会名、開催場所、開催日時入力のこと
	【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと Rhodobacter azotoformans LPS (RAP99-LPS) is a TLR4 agonist that inhibits lung metastasis and enhances TLR3-mediated chemokine expression #¹Kaoru Murakami, ¹Daisuke Kamimura, ¹Rie Hasebe, ¹Mona Uchida, ¹Nobuya Abe, ¹Reiji Yamamoto, ^{1,2}Jing-Jing Jiang, ³Yasuhiro Hidaka, ³Yuko Nakanishi, ³Shuzo Fujita, ³Yuki Toda, ³Nobuhiro Toda, ⁴Hiroki Tanaka, ⁴Shizuo Akira, #¹Yuki Tanaka, and #¹Masaaki Murakami Frontiers in Immunology in press IF 5.1
	【新聞報道】