

Title	筋萎縮による敗血症増悪における抑制性免疫細胞機能とエクソソームの関与の検討
Sub Title	Involvement of suppressive immune cells and exosomes in sepsis exacerbation by skeletal muscle atrophy.
Author	榎木, 裕紀(Enoki, Yuki)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	本年度は事業計画に従い、これまでの研究を継続して①脾臓細胞中の免疫細胞の解析をフローサイトメトリーを用いて行った。CD4+ T細胞における免疫チェックポイント分子CTLA-4+細胞の割合およびCTLA-4+CD4+細胞数を評価した。その結果、CLP処置を行う前では、DNによるCTLA-4発現への影響はみられなかった。一方、CLP処置を行うと両群においてCD4+ T細胞におけるCTLA-4+細胞の割合が上昇し、DN群ではSham群よりも有意に高い値を示した。また敗血症増悪と関連が報告されているmyeloid-derived suppressor cells、さらに脾臓以外組織中に存在する免疫細胞の関与として腹腔内のマクロファージ細胞集団の解析も行った。その結果、これら細胞集団はCLP後においてDN処置の有無の影響はなかった。そこで脾臓組織におけるこれらT細胞疲弊現象と骨格筋との関与を明らかにするために、マウス脾臓細胞から単離した細胞に対してShamマウスまたはDNマウスのCLP後の血清または骨格筋ホモジネートを添加するexvivo実験を行った。その結果、DNマウスのCLP後の骨格筋ホモジネートを添加した際に、CTLA-4+CD4+T細胞の増加が認められた。以上より、DNにより誘導される敗血症後のT細胞性免疫の抑制には骨格筋由来の因子が関与してる可能性が考えられた。今後は骨格筋ホモジネート中の成分のうち、エクソソームを含めて因子の特定を試みる。 This year, I analyzed the immune cell population in the spleen under CLP-induced sepsis with or without denervation using flow cytometry. We evaluated the CD4+ T-cell population that expressed CTLA-4, an immune checkpoint molecule, using a flow cytometer. As a result, sciatic denervation did not affect these cell populations before CLP. On the other hand, after CLP treatment, the percentage of CTLA-4 + T-cells among CD4 + T cells was increased in both groups, and the DN group showed a significantly higher value than the Sham group. In addition to T-cell analysis, I also evaluated the macrophage cells in the peritoneal cavity and myeloid-derived suppressor cells, which are reported to aggravate sepsis in the spleen. However, these cell populations were not affected by the presence or absence of DN treatment after CLP. Therefore, to clarify the involvement of skeletal muscle in these T-cell exhaustion phenomena in spleen tissue, I conducted ex vivo experiments in which serum or skeletal muscle homogenate after CLP of Sham or DN mice was added to splenocyte cells. As a result, an increase in CTLA-4 + CD4 + T cells was observed when skeletal muscle homogenate after CLP of DN mice was added but not in serum. Therefore, the factors derived from denervation-induced atrophic skeletal muscle may be involved in T-cell exhaustion after septicemia in DN mice. I further investigate the specific factors such as exosomes that would be related to exacerbation in the future.
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230001-0018

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.

2023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	薬学部	職名	専任講師	補助額	1,500千円
	氏名	榎木 裕紀	氏名（英語）	Yuki Enoki		
研究課題（日本語）						
筋萎縮による敗血症増悪における抑制性免疫細胞機能とエクソソームの関与の検討						
研究課題（英訳）						
Involvement of suppressive immune cells and exosomes in sepsis exacerbation by skeletal muscle atrophy.						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
榎木裕紀（Yuki Enoki）		薬学部				
1. 研究成果実績の概要						
本年度は事業計画に従い、これまでの研究を継続して①脾臓細胞中の免疫細胞の解析をフローサイトメトリーを用いて行った。CD4+ T細胞における免疫チェックポイント分子CTLA-4+細胞の割合およびCTLA-4+CD4+細胞数を評価した。その結果、CLP処置を行う前では、DNによるCTLA-4発現への影響はみられなかった。一方、CLP処置を行うと両群においてCD4+T細胞におけるCTLA-4+細胞の割合が上昇し、DN群ではSham群よりも有意に高い値を示した。また敗血症増悪と関連が報告されているmyeloid-derived suppressor cells、さらに脾臓以外組織中に存在する免疫細胞の関与として腹腔内のマクロファージ細胞集団の解析も行った。その結果、これら細胞集団はCLP後においてDN処置の有無の影響はなかった。そこで脾臓組織におけるこれらT細胞疲弊現象と骨格筋との関与を明らかにするために、マウス脾臓細胞から単離した細胞に対してShamマウスまたはDNマウスのCLP後の血清または骨格筋ホモジネートを添加するexvivo実験を行った。その結果、DNマウスのCLP後の骨格筋ホモジネートを添加した際に、CTLA-4+CD4+T細胞の増加が認められた。以上より、DNにより誘導される敗血症後のT細胞性免疫の抑制には骨格筋由来の因子が関与してる可能性が考えられた。今後は骨格筋ホモジネート中の成分のうち、エクソソームを含めて因子の特定を試みる。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
This year, I analyzed the immune cell population in the spleen under CLP-induced sepsis with or without denervation using flow cytometry. We evaluated the CD4+ T-cell population that expressed CTLA-4, an immune checkpoint molecule, using a flow cytometer. As a result, sciatic denervation did not affect these cell populations before CLP. On the other hand, after CLP treatment, the percentage of CTLA-4 + T-cells among CD4 + T cells was increased in both groups, and the DN group showed a significantly higher value than the Sham group. In addition to T-cell analysis, I also evaluated the macrophage cells in the peritoneal cavity and myeloid-derived suppressor cells, which are reported to aggravate sepsis in the spleen. However, these cell populations were not affected by the presence or absence of DN treatment after CLP. Therefore, to clarify the involvement of skeletal muscle in these T-cell exhaustion phenomena in spleen tissue, I conducted ex vivo experiments in which serum or skeletal muscle homogenate after CLP of Sham or DN mice was added to splenocyte cells. As a result, an increase in CTLA-4 + CD4 + T cells was observed when skeletal muscle homogenate after CLP of DN mice was added but not in serum. Therefore, the factors derived from denervation-induced atrophic skeletal muscle may be involved in T-cell exhaustion after septicemia in DN mice. I further investigate the specific factors such as exosomes that would be related to exacerbation in the future.						
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）			
Sumika Osa, Yuki Enoki, Taichi Miyajima, Masahiro Akiyama, Yukio Fujiwara, Kazuaki Taguchi, Yun-Gi Kim, and Kazuaki Matsumoto	SCIATIC DENERVATION-INDUCED SKELETAL MUSCLE ATROPHY IS ASSOCIATED WITH PERSISTENT INFLAMMATION AND INCREASED MORTALITY DURING SEPSIS	SHOCK	2023;59(3):417-25			