

令和元年度 共同研究報告書

研究区分		3 感染、癌、炎症に関わる自然免疫応答の解析
研究課題		自然免疫応答を介して炎症を惹起する内在性 RNA の解析
新規・継続の別		新規
研究代表者	所属	東京大学医科学研究所感染免疫部門ワクチン科学分野
	職名・氏名	特任講師・根岸英雄
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	
	職名・氏名	
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	分子生体防御分野 教授・高岡晃教
概要 (100～150 字程度)		申請者は炎症を強く誘導する自己細胞由来の RNA を同定しており、自己免疫疾患の増悪因子及び治療標的としての重要性解明を行っている。この炎症性 RNA(inflammatory RNA: iRNA とする)は <i>in vitro</i> で自然免疫系細胞等から I 型 IFN 及び炎症性サイトカインを強く誘導する作用を持ち、RA 及び SLE 患者血清中で病態と相関して上昇するだけでなく、マウス SLE モデルにおいて IFN signature との高い相関が観察されている。本研究は iRNA による自然免疫受容体を介した炎症誘導機構について、その分子メカニズムの解明を目的とする。
研究目的 (300 字程度)		iRNA はその構造中に複数の刺激性配列を有しており、TLR7 及び TLR3 を介したシグナル伝達を活性化することが分かっている。また、Dotap 等のカチオン性脂質や LL37 などの抗菌ペプチドとともに細胞を刺激することでその活性が発揮されるが RNA だけでは刺激性がないことも判明している。さらに本研究において、生理的にどのような状況、細胞死等によって細胞外に放出されるか、その際の RNA の状態、それに応答する細胞群を明らかにする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		様々な細胞死や細胞へのストレス刺激によって放出される RNA の活性を、TLR7 レポーター細胞および TLR7 を発現する様々な細胞を用いてさらに解析した結果、これまでの予備的知見で得られていた結果と同じく、ある種の細胞死を引き起こすストレスを細胞に与えた際に iRNA が放出され、線維芽細胞系の細胞が強く応答することを再確認することができた。また、興味深いことに線維芽細胞系以外の TLR7 発現細胞の中に強く応答する細胞は確認できなかった。さらに予備的知見により、iRNA の活性に抗菌ペプチドの関与が示唆されていたが、これら抗菌ペプチドを発現しないマウスに由来する細胞から放出された iRNA にも TLR7 刺激活性があることから、抗菌ペプチドとは別の蛋白の関与が示唆された。そのため抗

	菌ペプチド以外の RNA 結合分子について解析を推進したところ、IL33 や IL1a、HMGB1 など既報で RNA との結合が示唆される蛋白に iRNA の活性増強作用は認められなかった。さらに iRNA の TLR7 刺激活性を増強する蛋白を明らかにするべく、RNA 粒子の解析系を構築し、ある種の細胞死を引き起こすストレスを細胞に与えた際に DNA 陰性、RNA 陽性の微粒子が放出されることを明らかにした。今後さらに RNA 粒子の sorting 系構築を進め、iRNA の活性発揮に必要な蛋白やそれらに応答する細胞、応答機構の解明を推進していく。
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
	【新聞報道】