

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		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		継続		
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	40歳 以下○	35歳 以下○
	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)		<p>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。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>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。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>本年度までの検討において、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解析した結果、ある種のストレス刺激を細胞に与えた際に iRNA が放出され、それらが線維芽細胞系の細胞を強く活性化することを再確認できている。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現時点までに確認できていない。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</p>		

	<p>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 結合分子について検討したが、IL33 や IL1a、HMGB1 などについては iRNA の活性増強作用は認められなかった。</p> <p>さらに iRNA がどのような状態で放出されるかを明らかにするべく、研究を推進したところ、ある種のストレスを細胞に与えた際、RNA は DNA 陰性、RNA 陽性の状態で放出されること示唆する知見が得られ、予備的な検討では、同様の現象が自己免疫疾患マウスモデルの血清中でも確認された。さらに、これらの分画を分離し、RNA または DNA が内包されることをそれぞれ qRT-PCR および qPCR で確認している。また、検討の過程で細胞から核酸を放出させる化合物を同定しつつあり、いくつかの化合物で DNA や RNA の放出を示唆する予備知見が得られている。今後さらに 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するために、放出された核酸の回収方法の確立を推進する予定である。</p> <p>今年度は様々な場面で新型コロナウイルスの影響を受けたが、受け入れ教員とはメール等を活用してやり取りを行った。Web 会議は行っていないが、今後の活用を検討している。</p>
成果	<p>【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</p> <p>【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</p> <p>【新聞報道】</p>