

令和3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		新規・ <u>継続</u>		
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>内在性 RNA が炎症を惹起する機構の解析を進め、いくつかの既知分子が関与していないことが確認された。そのため、さらに RNA と共に放出される分子の同定のために、解析、分離系の構築を進めた。一方で、RNA 放出機構解明の中で、核酸の放出を介して、I 型 IFN を誘導する化合物を同定した。今後さらにメカニズムの解明と解析系の構築を推進する。</p>		
研究目的 (300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 を同定している。この炎症性 RNA (inflammatory RNA: iRNA) は in vitro 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 による炎症誘導の分子機構や放出現象の機構解明を行うものである。</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 TLR7 刺激活性のある 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の蛋白の関与が示唆された。また、IL33 や IL1a、HMGB1 なども iRNA の活性増強作用は認められなかった。</p> <p>このような結果を受け、今年度は放出される RNA の解析系の構</p>		

	<p>築を推進するとともに、RNA を含めた核酸を放出する薬剤の探索を進めた。その結果、ある種の低分子化合物が核酸を介して強く I 型 IFN を誘導することを見出し、その中の 2 つはマウスへの経口投与でも強く I 型 IFN 産生を誘導した。さらに、これらの化合物は細胞からの核酸の放出を介して、近接する細胞から I 型 IFN を誘導していることを示唆する知見を得ている。</p> <p>これらの結果から、核酸の放出という現象の解明をさらに包括的に推進し、RNA だけでなく DNA も含め、メカニズムの解明と解析系の構築を推進する。</p> <p>今年度も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、現地開催の学会も増えたことから打ち合わせのチャンスも増えてきている。今後は、感染状況を伺いつつ、北海道大学での直接の打ち合わせの機会を伺いつつ進める。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>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 根岸英雄、和田雄佑、石井健 I 型 IFN 誘導作用を有する低分子化合物の探索と分子機序の解明 第 68 回日本ウイルス学会学術集会 神戸 2021 年 11/16-18</p> <p>根岸英雄、和田雄佑、石井健 STING 依存的に I 型 IFN を誘導する低分子化合物の同定と分子機序の解明 第 25 回日本ワクチン学会学術集会 長野 2021 年 12/3-12/5</p> <p>【論文発表】</p> <p>著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 該当なし。</p> <p>【新聞報道】</p> <p>該当なし。</p>