

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		細胞内免疫センサーの協調的活性化機構の解明		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	旭川医科大学医学部 病理学講座免疫病理分野	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	准教授・大栗敬幸		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	旭川医科大学医学部 外科学講座 血管・呼吸・ 腫瘍病態外科学分野	/	/
	職名・氏名	医員・吉野流世	○	
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名			
概要 (100～150字程度)		申請者は、細胞内免疫センサーである STING 単独のみの刺激では免疫系の活性化が十分に惹起されず、他の細胞内免疫センサーとの共刺激により相乗的に免疫系が活性化されることを明らかにした。本研究で、細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化機構の分子メカニズムを明らかにする。		
研究目的 (300字程度)		申請者は、細胞内免疫センサーである STING を標的とした抗腫瘍免疫応答の活性化に関する研究に従事する中で、STING に加えて NOD2 や RIG-I を同時に刺激することによって、免疫系が相乗的に活性化され、高い腫瘍増殖抑制効果が得られることを確認している。本研究において、細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化機構を明らかにするために、生体防御機構を専門とする高岡晃教先生と研究の着眼点や方向性について議論するとともに、微生物を用いた感染実験を行う。これらの知見をもとに、病原体に対する複雑で高度な免疫活性化調節機構の新たなメカニズムを解明し、より効果の高いがん免疫治療法の開発につなげたい。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		北海道大学遺伝子病制御研究所分子生体防御分野にて高岡晃教先生と本研究に関するディスカッションを1回行い、多くの検討課題が提案された。具体的には、STING 刺激によって誘導される I 型 IFN によって様々な免疫関連分子の遺伝子発現が誘導されることから、細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化の I 型 IFN 依存性を検討する必要性が話し合われた。この話し合いを受けて、申請者は、I 型 IFN の受容体である IFNAR1 の遺伝子を欠損したマウスや抗 IFNAR1 抗体を用いて細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化について解析した結果、I 型 IFN シグナルを欠損させた場合においても、マウス細胞およびヒト細胞の両方において、		

	<p>相乗的なサイトカインの産生誘導が確認された。このことから、細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化はI型IFN非依存的であると確認された。また、ヒト骨髄球系がん細胞株THP1細胞を用いたqPCR解析においても、IFN-βやCXCL10などの遺伝子発現が刺激後早期（2時間後）に相乗的に誘導されることを確認した。以上のことから、細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化は二時的な作用によるものではなく、何らかの細胞内分子によるメカニズムの存在が示唆された。</p> <p>また、ウイルスや細菌などの病原体に感染し、免疫応答が誘導される際に、STINGとNOD2もしくはSTINGとRIG-Iが協調的に活性化されるかをそれぞれのノックアウトマウスを用いて検討する必要があることも話し合われ、STINGとNOD2では、<i>Listeria monocytogenes</i>や<i>Staphylococcus aureus</i>を使用した感染実験をSTING欠損マウスやNOD2欠損マウス、それぞれのダブルノックアウトマウスを用いて実施し、STINGとRIG-Iでは、DNAウイルスであるAdenovirusや弱毒化したmodified Vaccinia Ankara、弱毒化したHerpes simplex virusを使用した感染実験をSTING欠損マウスやRIG-I欠損マウス、それぞれのダブルノックアウトマウスを用いて実施することが話し合われた。この話し合いを受けて、現在、STING欠損マウスとNOD2欠損マウスを交配させて双方の機能を欠損させたダブルノックアウトマウスの作出を完了した。来年度はこれらのマウスを用いた感染実験を実施し、細胞内免疫センサー間の協調的免疫活性化の生理学的意味も解明する予定である。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b> 今後の進捗結果を元に学会報告する予定である。</p> <p><b>【論文発表】</b> 今後の進捗結果を元に論文発表する予定である。</p> <p><b>【新聞報道】</b> なし。</p> <p><b>【学位取得者】</b> なし。</p>