

細胞外微粒子に起因する生命現象の解明とその制御に向けた基盤技術の創  
出

2018 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

石井 健

東京大学 医科学研究所  
教授

細胞外核酸の免疫学的評価法確立と生理学的意義の解明

主たる共同研究者:

河合 太郎 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授)

白崎 善隆 (東京大学 大学院薬学系研究科 特任助教)

Coban Cevayir (東京大学 医科学研究所 教授)

## 研究成果の概要

核酸は細胞内にある遺伝子情報であるというのが常識ですが、細胞の外にも放出され、そこで細胞内と異なる特有の活性を發揮します。すなわち細胞外微粒子として免疫細胞をはじめ様々な細胞に作用し、生体内の生命現象に広く影響していると考えられています。本研究は、細胞外の核酸を含む微粒子、もしくは核酸放出を誘導する微粒子群に着目し、生体応答の仕組みと生理的意義を探究することを目的とし、細胞外核酸を計測する技術や制御法の開発を目指します。

令和4年度も引き続き細胞外核酸が引き起こす応答の制御機構、核酸の応用や解析技術の開発に関する成果を得ました。まず、細胞死によって細胞から核酸を含む粒子が放出される際の、機構の一端を解明しました(文献1)。また、アジュバントの活性と微粒子の関係をAI解析し、効果と相関する微粒子各分の同定を行いました(文献2)。さらに、核酸粒子アジュバント同士の相乗効果を解明しました(文献3)。一方で、核酸との関連が示唆される成果として、肺で微粒子に応答する最も重要な細胞の一つである肺胞マクロファージによる免疫活性化機構の一端を明らかにしました(文献4)。また、新たなエマルジョン粒子アジュバントを開発し、その機構を解明しました(文献5)。

さらに、投稿準備中の成果として、細胞に核酸を放出させる物質を同定し、その分子機構、生理的重要性の解明を進めています。また、BD Influxによる細胞外核酸の解析技術がさらに進歩し、マルチカラー染色と機械学習の組み合わせにより、細胞外核酸を検出する方法を確立し、さらに多検体の解析や感染試料の解析が可能な体制を整えています。さらに配列特異的に核酸に結合する分子について、様々な活性を有する分子の開発研究が進んでいます。これらの解析技術を統合し、新次元の細胞外核酸解析系を構築するとともに、様々な疾患における核酸微粒子の解析をすすめます。

### 【代表的な原著論文情報】

1) Identification of RPL15 60S Ribosomal Protein as a Novel Topotecan Target Protein That Correlates with DAMP Secretion and Antitumor Immune Activation, Shunsuke Yamada, Yuichi Kitai, Takashi Tadokoro, Runa Takahashi, Haruka Shoji, Taiga Maemoto, Marie Ishiura, Ryuta Muromoto, Jun-Ichi Kashiwakura, Ken J Ishii, Katsumi Maenaka, Taro Kawai and Tadashi Matsuda, *J Immunol*, 2022 Ju

2) Hioki K, Hayashi T, Natsume-Kitatani Y, Kobiyama K, Temizoz B, Negishi H, Kawakami H, Fuchino H, Kuroda E, Coban C, Kawahara N, Ishii KJ. Machine learning-assisted screening of herbal medicine extracts as vaccine adjuvants. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:847616. doi: 10.3389/fimmu.2022.847616.

3) Temizoz B, Hioki K, Kobari S, Jounai N, Kusakabe T, Lee MSJ, Coban C, Kuroda E, Ishii KJ. Anti-tumor immunity by the transcriptional synergy between TLR9 and STING activation. *Int Immunol.*, 2022, Jul 4;34(7):353-364. doi: 10.1093/intimm/dxac012.

4) Alveolar macrophages instruct CD8<sup>+</sup> T cell expansion by antigen cross-presentation in lung, Takumi Kawasaki, Moe Ikegawa, Kosuke Yunoki, Hifumi Otani, Daisuke Ori, Ken J Ishii, Kuroda Etsushi, Takamura Shiki, Kitabatake Masahiro, Ito Toshihiro, Ayako Isotani and Taro Kawai, Cell Rep, 2022 Dec

5) Yoshioka Y, Kobiyama K, Hayashi T, Onishi M, Yanagida Y, Nakagawa T, Hashimoto M, Nishinaka A, Hirose J, Asaoka Y, Tajiri M, Hayata A, Ishida S, Omoto S, Nagira M, Ishii KJ., A-910823, a squalene-based emulsion adjuvant, induces T follicular helper cells and humoral immune responses via  $\alpha$ -tocopherol component. Front Immunol. 2023 Feb 20;14:1116238. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116238. PMID: 36891311; PMCID: PMC9986537.