

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

2019 年度
実績報告書

2018 年度採択研究代表者

石井健

東京大学医科学研究所感染免疫部門ワクチン科学分野
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

§ 1. 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あるが、細胞の外にも核酸が存在し、細胞外微粒子として環境応答や生体内の生命現象に何らかの影響を及ぼしていると考えられている。本研究は、核酸を含む微粒子もしくは細胞外に核酸を誘導する微粒子群に対する免疫学的生体応答の仕組みと生理的意義を探求することを目的とし、細胞外核酸を一分子レベルで計測する技術や、その生体内での制御技術の開発を目指す。

平成 30 年度に好中球がどのように DNA を細胞外に吐き出しているかを画像化し、その細胞外核酸をイメージサイトメトリーで定性、定量化することに成功した(Lelliott PM et al, 2019)。令和元年度はさらにその技術を応用しつつ、細胞外核酸を放出する新たな原因分子を同定するとともに(Lelliott PM et al, 2019)、NETsのDNA放出や細胞死に必須な遺伝子 ZBP1 を同定、その遺伝子欠損マウスを用いて生理的重要性を解明した(Momota *et.al.*2020)。一方で、核酸に結合するタンパクであり、NETs とも関連の深い IL-33 が、インフルエンザウイルスに対する免疫応答の活性化に寄与することも明らかにした(Kobari *et.al.*2020)。これらの報告以外にも、細胞外核酸に関する新しい事実の解明を多角的に推進するとともに、BDInfluxによる解析、ソーティング技術の開発が進んでいる。

【代表的な原著論文】

1. Lelliott PM, Momota M, Shibahara T, Lee MSJ, Smith NI, Ishii KJ, Coban C. Heparin induces neutrophil elastase dependent vital and lytic NET formation. *Int Immunol.* 27. pii: dxz084. 2019

2. Kobari S, Kusakabe T, Momota M, Shibahara T, Hayashi T, Ozasa K, Morita H, Matsumoto K, Saito H, Ito S, Kuroda E, Ishii KJ. IL-33 Is Essential for Adjuvant Effect of Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin on the Protective Intranasal Influenza Vaccination. *Front Immunol.* 6;11:360. 2020

3. Momota M, Lelliott P, Kubo A, Kusakabe T, Kobiyama K, Kuroda E, Imai Y, Akira S, Coban C, Ishii KJ. ZBP1 governs the inflammasome-independent IL-1 α and neutrophil inflammation that play a dual role in anti-influenza virus immunity. *Int Immunol.* 7;32(3):203-212. 2020

§ 2. 研究実施体制

(1) 東大医科研グループ

① 研究代表者： 石井グループ

石井 健 (東京大学医科学研究所 教授)
小檜山康司 (東京大学医科学研究所 准教授)
根岸英雄 (東京大学医科学研究所 特任講師)
Burcu Temizoz (東京大学医科学研究所 助教)
林智哉 (東京大学医科学研究所 研究員)
日置 仰 (東京大学医科学研究所 大学院生)

② 研究項目

・細胞外核酸の免疫学的解析と生理学的意義の解明

① 主たる共同研究者： Coban グループ

Cevayir Coban (東京大学医科学研究所 教授)
古賀貴子 (東京大学医科学研究所 特任准教授)
Lee Michelle (東京大学医科学研究所 特任助教)
松尾樹里亜 (東京大学医科学研究所 大学院生)
立石祐樹 (東京大学医科学研究所 大学院生)
山本 俊 (大阪大学基礎工学部 教授)

② 研究項目

・細胞外核酸の物理化学的特性と細胞イメージング

(2) 奈良先端大グループ

① 主たる共同研究者： 河合グループ

河合太郎 (奈良先端大学先端科学技術研究科 教授)
川崎拓実 (奈良先端大学先端科学技術研究科 助教)
織大祐 (奈良先端大学先端科学技術研究科 助教)

百田匡寿（奈良先端大学先端科学技術研究科 研究員）

② 研究項目

- ・細胞外核酸の放出機構および細胞外核酸により惹起される免疫応答シグナルの解析