

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

2020 年度  
年次報告書

2018 年度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。

昨年度までに好中球による DNA の細胞外放出を画像化し、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ました (Lelliott PM et al, 2019)。令和元年度には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ました (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ました (Kobari et.al.2020)。さらには令和 2 年度は、IL-33 の放出メカニズムの詳細について解明するとともに (Momota et.al.2020)、RNA 受容体である TLR7 を介した免疫応答を活性化する粒子を開発しました (Jin, Vu, Hioki et.al.2020)。また、核酸と関わりの深い乾癬の病態に関わる新たな知見を得ました (Rizaldy et.al.2021)。これらの報告以外にも、細胞外の核酸の役割、放出のメカニズムに関する新しい事実が蓄積しており、BDInflux による細胞外核酸の解析技術も進歩しています。

## § 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