

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

2021 年度 年次報告書
------------------

石井健

東京大学医科学研究所感染免疫部門

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求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3年度は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。まず機構に関する成果として、核酸に対する応答に中心的な役割を果たすTBK1の抗体産生における重要性を解明し(Lee et al. 2022)、さらに核酸によって誘導される典型的なサイトカインの1つであるIL-6の転写制御機構の一端を解明しました(Lian et al 2022)。また、抗腫瘍免疫応答を活性化する新たな非メチル化DNAオリゴヌクレオチドを開発し(Nakagawa T et al 2021)、さらに細胞の分泌応答をリアルタイムで解析する解析系の開発にも成功しました

(Yamagishi et al 2022)。一方で、未報告の成果として、このリアルタイム解析系を用いて、細胞に核酸を放出させる物質を同定し、その機構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、未知の細胞外核酸を検出する方法を確立しました。さらに配列特異的に核酸に結合する分子の開発を進めており、これらの解析技術を統合した、新次元の細胞外核酸解析系の構築を進めています。

## § 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 健 (東京大学医科学研究所感染免疫部門 教授)

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

### (2) 東大医科研 Coban グループ

① 主たる共同研究者:Cevayir Coban (東京大学医科学研究所感染免疫部門 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

### (3) 奈良先端大グループ

① 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)

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

### (4) 東大薬学系研究科グループ

① 主たる共同研究者:白崎善隆 (東京大学大学院薬学系研究科 特任助教)

② 研究項目

・内因性微粒子の放出と細胞間伝播を可視化する技術の細胞外核酸微粒子への応用

## 【代表的な原著論文情報】

1)Nakagawa T, Tanino T, Onishi M, Tofukuji S, Kanazawa T, Ishioka Y, Itoh T, Kugimiya A, Katayama K, Yamamoto T, Nagira M, Ishii KJ.

S-540956, a CpG Oligonucleotide Annealed to a Complementary Strand With an Amphiphilic Chain Unit, Acts as a Potent Cancer Vaccine Adjuvant by Targeting Draining Lymph Nodes. *Front Immunol.* 2021 Dec 23;12:803090.

2)Lee MSJ, Inoue T, Ise W, Matsuo-Dapaah J, Wing JB, Temizoz B, Kobiyama K, Hayashi T, Patil A, Sakaguchi S, Simon AK, Bezbradica JS, Nagatoishi S, Tsumoto K, Inoue JI, Akira S, Kurosaki T, Ishii KJ, Coban C.

B cell-intrinsic TBK1 is essential for germinal center formation during infection and vaccination in mice. *J Exp Med.* 2022 Feb 7;219(2):e20211336.

3)Lian BSX, Kawasaki T, Kano N, Ori D, Ikegawa M, Isotani A, Kawai T.

Regulation of Il6 expression by single CpG methylation in downstream of Il6 transcription initiation site. *iScience.* 2022. Mar 18;25(4):104118

4)Mai Yamagishi, Kaede Miyata, Takashi Kamatani, Hiroki Kabata, Rie Baba, Yumiko Tanaka, Nobutake Suzuki, Masako Matsusaka, Yasutaka Motomura, Tsuyoshi Kiniwa, Satoshi Koga, Keisuke Goda, Osamu Ohara, Takashi Funatsu, Koichi Fukunaga, Kazuyo Moro, Sotaro Uemura, Yoshitaka Shirasaki

Quantitative live-cell imaging of secretion activity reveals dynamic immune responses. *BioRxiv* February 10, 2022.