

「生体における微粒子の機能と制御」
平成 29 年度採択研究者

2018 年度 実績報告書

高橋 暁子

(公財)がん研究会がん研究所細胞老化プロジェクト
プロジェクトリーダー

遊離核酸断片の生体機能の解明と制御法の開発

§ 1. 研究成果の概要

内因性微粒子の新規生体機能を明らかにしその制御法を知るために、2018 年度は以下の3つのテーマを中心に研究を行った。まず、(1)ゲノム DNA 断片や non-coding RNA などの遊離核酸断片が産生され細胞外へと分泌される分子メカニズムの解析と(2)遊離核酸断片やそれを含む細胞外微粒子の機能解析、さらに(3)遊離核酸断片の体内動態と生体機能を解明するために、マウスモデルの構築を試みた。

前年度までの研究から、細胞質 DNA センサーである cGAS/STING 経路がゲノム DNA 断片のセンサーとして働き SASP (Senescence-associated secretory phenotype) の誘導に関わることを明らかにし (Takahashi *et al.*, Nature Communications, 2018)、引き続き正常な細胞において遊離核酸断片が生成される経路をスクリーニングしたところ、その候補経路を同定したので検証実験を行っている。(2)では遊離核酸断片を含む細胞外微粒子が、がん細胞の悪性化に寄与する SASP 因子の 1 つとして働くことを明らかにしたので現在論文投稿の準備を進めている。さらに、(3)遊離核酸断片が生体内に蓄積するようなマウスモデルを作成するとともに、共同研究者からエクソソームの構成因子であるテトラスパニン (CD9/CD81) のノックアウトマウスを導入し、生体内での細胞外微粒子の機能解析を開始した。

§ 2. 研究実施体制

- ① 研究者:高橋 暁子(公益財団法人がん研究会がん研究所細胞老化プロジェクト プロジェクトリーダー)
- ② 研究項目
 - ・遊離核酸断片が生成される分子機構の解析
 - ・細胞外微粒子に含まれる遊離核酸断片の機能解析
 - ・遊離核酸断片を含む細胞外微粒子の体内動態と生体機能の解析