

## 【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



### 研究課題名 リソソームでの自然免疫系と代謝系のクロストークに関わる分子細胞基盤の解明

東京大学・医科学研究所・教授 みやけ けんすけ  
三宅 健介

研究課題番号: 16H06388 研究者番号: 60229812

研究分野: 免疫学

キーワード: 自然免疫

#### 【研究の背景・目的】

Toll様受容体(Toll-like Receptor, TLR)は病原体成分を認識し、感染防御反応を誘導する。病原体由来核酸はTLRの主要なリガンドであるが、自己由来核酸もTLRを活性化し、自己免疫疾患など多くの疾患の炎症病態に関わる。核酸特異的TLRはリソソームに局在している。

リソソームでは、核酸は常に分解されており、結果として核酸特異的TLRの活性化は抑制されている。しかしながら、DNAの分解は、DNAの認識に必要なプロセッシングとしての役割もある。また、RNAセンサーTLR7、TLR8が、UridineやGuanosineに応答することから、TLR7、TLR8によるRNA認識にRNAからヌクレオシドへの代謝が関与する可能性がある。

mammalian Target of Rapamycin (mTOR)は細胞内の代謝状態を察知するセンサーである。同じリソソームに局在するにもかかわらず、TLRとmTORとの関係については不明な点が多い。

本研究では、TLRによる核酸認識と核酸代謝の関係、TLRとmTORのクロストークについて、分子生物学および細胞生物学的手法を用いて解析し、リソソームにおける代謝系と自然免疫系との関係を統合的、高次的に理解することを目指す。

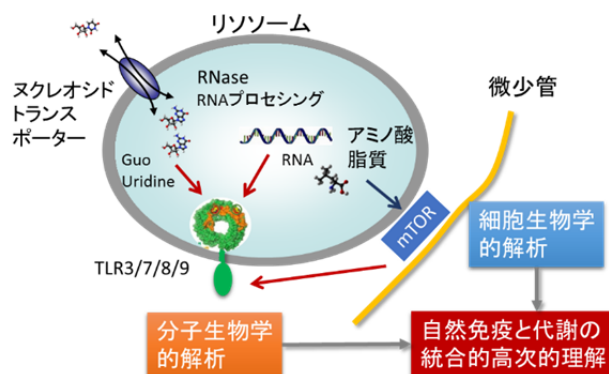


図1: リソソームでの自然免疫と代謝のクロストークの統合的理解

#### 【研究の方法】

核酸代謝と核酸認識の関係については、RNAの解析を中心に進める。リソソームでのRNA分解に関わるRNase、およびグアノシンやウリジンの動態に関わるトランスポーターについて、TLR7/8応答における役割を検討する。RNaseやトランスポーターの機能欠損によって誘導される病態についても検討する。

リソソームにおける、核酸特異的TLRによるI型インターフェロン産生誘導と代謝センサーmTORとの関係についても検討する。特にリソソームの細胞内移行の役割について細胞生物学的手法を用いて検討する。

#### 【期待される成果と意義】

核酸の代謝と核酸認識の関係を明らかにすると同時にその核酸代謝が破綻した場合の病態について検討することで、自己免疫疾患などの病態解明に貢献しうる。また、TLRが核酸を認識した後に、細胞の代謝状態を考慮したうえで、免疫応答誘導の決定を下す。リソソームでのTLRと代謝センサーmTORとのクロストークを解析することで、免疫応答誘導決定機構の解明を目指す。得られた結果は免疫学ばかりでなく、細胞生物学にとってもインパクトを持つと期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Chan MP, Onji M, Fukui R, Kawane K, Shibata T, Saitoh SI, Ohto U, Shimizu T, Barber GN, Miyake K. DNase II-dependent DNA digestion is required for DNA sensing by TLR9. *Nat Commun.* 2015 6:5853.
- Shibata T, Ohto U, Nomura S, Kibata K, Motoi Y, Zhang Y, Murakami Y, Fukui R, Ishimoto T, Sano S, Ito T, Shimizu T, Miyake K. Guanosine and its modified derivatives are endogenous ligands for TLR7. *Int Immunol.* 2016 28:211-222.

#### 【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 140,900千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/kanseniden/index.html>