

ID No.	3051
研究課題名	新規細胞間接触異存免疫応答が活性化する遺伝子発現プログラムの解析
研究代表者	熊谷 雄太郎 (産業技術総合研究所・主任研究員)
研究組織	
受入教員	中井 謙太 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	鈴木 穰 (東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授) Ashwini Patil (東京大学医科学研究所・講師)
研究報告書	
<p>申請者らはI型IFN産生をGFPの蛍光によってモニタリングできるIfna6gfpマウスを利用しI型IFN発現の顕微鏡下において経時的に追跡する研究を行う途上において、樹状細胞(dendritic cell, DC)が細胞間接触依存的に未知のメカニズムによってI型IFNを産生する新規のシグナル伝達経路が存在することを示した。また、樹状細胞間の相互作用のみならず、樹状細胞とがん細胞の間にも同様のシグナル伝達が生じ、PD-L1, CD86などの発現が誘導されることがわかっている。本研究においては網羅的遺伝子発現解析とバイオインフォマティクスの角度からこの細胞間接触依存シグナル伝達機構を調べることを目的として研究を進めている。</p> <p>2018年度は遺伝子改変マウスを用いた当該シグナル伝達経路の解析と遺伝子発現の網羅的データ取得を進めた。本研究においては野生型(WT)マウス由来conventional DC (cDC)やがん細胞とIFNR欠損(IFNR KO) Ifna6gfpマウス由来のcDCを混合する実験系を用いるが、WT細胞としてCD45.1マウス由来細胞を用いることで、細胞間接触依存シグナルによって活性化している細胞、すなわちWT細胞と混合培養されたCD45.2陽性のIFNR KO細胞のみを取得することができる。現在RNA-seq用サンプルの取得を完了しており、実際のシーケンスを進める。</p> <p>2018年度の研究から、IRF3/IRF7が"WT"細胞の側で必要なことがわかっており、これらKO細胞の遺伝子発現を網羅的にチェックすべくサンプル取得をしている。また、IFNR/STAT1 DKO Ifna6gfpマウスを作製、細胞を調製し、CD45.1マウス由来の細胞と混合した後にウイルスに感染させることで細胞間接触によるIFN誘導を調べたところ、tyrosineリン酸化が見られないというpreliminaryなデータからの予想に反し、STAT1が必要であることが判明した。STAT1によって誘導される遺伝子発現もRNA-seqにより網羅的に解析する予定である。</p>	