



## RNA 刺激で樹状細胞に誘導される Natural Killer 細胞活性化

### 分子の同定に成功

#### 研究成果のポイント

- ・ 樹状細胞は NK 細胞と接着して NK 細胞を活性化するがその接着関連分子は不明であった。
- ・ 本研究は樹状細胞において 2 重鎖 RNA のインターフェロン誘導経路から NK 活性化経路が分岐して INAM と名付けた NK 活性化分子が細胞上に発現誘導すること、それによって樹状細胞は抗原提示のみならず NK 細胞の活性化も起動することを証明した。
- ・ 担がんマウスの周囲に INAM 発現樹状細胞を養子免疫すると著明ながんの退縮が見られた。

#### 研究成果の概要

北海道大学医学研究科免疫学分野の瀬谷 司教授の研究室はがん・感染症などから体を守る NK 細胞を誘導する仕組みの 1 つを明らかにしました。昔から知られていたウイルスなどの RNA 刺激が NK 細胞を活性化するという事象に初めて合理的な説明を与える発見です。海老原敬 研究員と東正大 大学院生の研究から、INAM という新規分子が RNA を感知した樹状細胞の表面に発現し、この分子を NK 細胞が認識して活性化するという新規の免疫応答が見つかりました。即ちウイルス RNA (2 重鎖) はインターフェロン誘導因子ですが、同時に NK 活性化も誘起します。このような分子は免疫増強剤 (アジュバント) ともなり、がん・感染症の制圧のために有望な標的分子になります。本研究成果は、ジエイイーエム「J Exp Med」のオンライン版で 2010 年 11 月 8 日 (米国東部時間) に公開されました。

#### 論文発表の概要

研究論文名 : **Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation (樹状細胞依存性に NK 細胞を活性化するポリ I:C 誘導性の膜蛋白の同定)**

著者 : 海老原敬, 東正大, 押海裕之, 笠松純, 岩渕和也, 松本美佐子, 瀬谷司 (北海道大学) 松本健治, 斎藤裕久 (国立育成センター研究所), 谷口維詔 (東京大学)

公表雑誌 : Journal of Experimental Medicine

公表日 : 現地/米国東部時間 2010 年 11 月 8 日

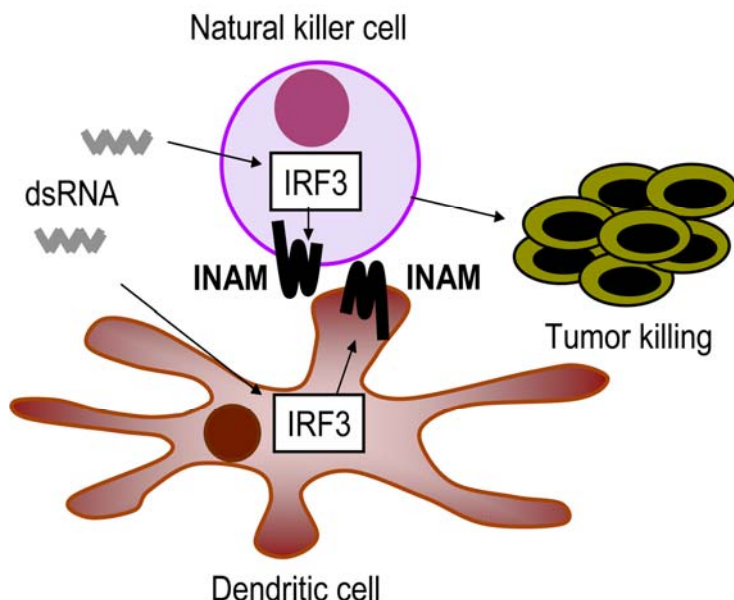
## 研究成果の概要

ナチュラルキラー細胞（NK 細胞）は、抗原なしに起動する細胞性免疫の主要因子です。細胞傷害性リンパ球の 1 種であり、特に腫瘍細胞やウイルス感染細胞を排除して成体の恒常性を保つのに極めて重要な働きをしています。NK 細胞は活性化して始めて細胞を傷害しますが、その活性化機構は良く分かっていません。少なくとも細胞傷害の起動には T 細胞とは異なって、抗原の助けは要らず、サイトカインや特有な（NK-activating ligand と呼ばれる）膜分子が要るとされてきました。樹状細胞が NK 細胞と接触して活性化する、というルートは後者の ligand に依存します。

私たちは toll-like receptor (TLR) 3 を RNA で刺激すると NK 細胞が活性化することを報告しました (Akazawa et al., PNAS 2007)。この NK 活性化は TLR3 のアダプター分子 TICAM-1 を遺伝子破壊したマウスでは失われます。従って、TICAM-1 で特異誘導される分子の中に NK 活性化を司る分子があるはずで、他の実験からこの分子が樹状細胞の膜上に誘導されることが分かりましたので、膜結合モチーフをスクリーニングにいて 9 つの TICAM-1 誘導分子を選別しました。さらにこれらの分子を cDNA クローニングして樹状細胞に発現させる (gain-of-function) か siRNA でノックダウンする (loss-of-function) かで NK 活性化に真に必要な分子を同定しました。最終的に 1 つの 4 回膜貫通型分子が同定できました。この分子は TICAM-1 下流で IRF-3 と云う転写因子が活性化したときだけに誘導され、IFN-beta とシグナル経路を共有します。IRF-7 という IFN-alpha 誘導の転写因子では誘導されません。また、ウイルス RNA センサーの RIG-I (アダプターは IPS-1) を遺伝子破壊しても TICAM-1 と同等に NK 活性化を抑えます。以上からこの分子を IRF-3-dependent NK-activating molecule (INAM) と名付けました。

この分子は樹状細胞だけでなく NK 細胞を含む多くの血液細胞にあり、その機能は今後明らかにされる問題です。少なくとも INAM は感染や炎症などのストレス時に自然免疫を経由して NK 細胞活性化に参与する宿主防御因子であること、この INAM 発現樹状細胞は担がんマウスの腫瘍を退縮することが本研究で判明しました。

ストレス時にヒトの樹状細胞で INAM 相当分子が発現し、宿主を守る免疫起動に関与するかは今後の問題ですが、私たちは炎症・免疫とがん・感染症という難治性疾患の制圧を橋渡しする分子を見つけている、という実感があります。今後、この INAM 分子かその複合体分子の解析を通じてヒト疾患の解明と治療に繋がる新規のメカニズムを解明して行くことを祈念しています。



### 図の説明

ウイルス RNA(dsRNA)を感知した樹状細胞(及びNK細胞)が IRF-3 転写因子を介して INAM を膜上に発現させる経緯を略記した。この INAM によって NK 細胞は活性化し、ウイルス感染細胞やがん細胞を傷害する。

本研究は北海道大学医学研究科免疫学分野が行いました。他に遺制研の免疫生物学分野、岩渕和也先生、東京大学医学研究科の谷口維詔先生が一部の遺伝子改変マウスを恵与下さいました。国立育成センターの松本健治、斎藤裕久先生が genechip 解析を引き受けて下さいました。これらの全国ネットの協力と免疫学分野の多くのメンバー（大学院生、博士研究員、職員）の支援が結実した結果です。

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究科・教授 瀬谷 司 (せや つかさ)

TEL:011-706-5073 FAX:011-706-7866 E-mail:seya-tu@pop.med.hokudai.ac.jp

ホームページ: <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~e20536/>