

2023 年度年次報告書
生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

石橋 公二郎

金沢大学 がん進展制御研究所
助教

シグナル伝達物質として機能する DNA を介した細胞間コミュニケーション

研究成果の概要

本研究課題は、転移性脳腫瘍におけるミクログリアとがん細胞の間で生じる機能性 DNA を介した細胞間コミュニケーションの分子メカニズムと生理的意義を明らかにすることにより、新たな細胞間コミュニケーションを提案するものである。

2023 年度は、ミクログリアによる DNA を介したがん細胞への細胞死誘導メカニズムの解析を行った。はじめに、ミクログリアががん細胞に DNA を送り込むメカニズムとして、エクソソーム経路を介した直接接触により DNA を送り込み、細胞死を誘導していることが明らかになった。次に、ミクログリアからがん細胞に送られる DNA の解析を行った結果、がん細胞に細胞死を誘導する特定の DNA 配列 X を同定した。また、この配列 X を持つ DNA は IFI16 と結合することを確認した。重要なことに、この特定の配列 X を持たない DNA は IFI16 に結合せず、がん細胞に細胞死を誘導しなかった。さらに、*in situ* ハイブリダイゼーションにより、配列 X を持つミクログリア由来の DNA ががん細胞の IFI16 と結合していることを示唆するデータを得た。これらの結果から、ミクログリアは配列 X を持つ DNA をエクソソーム経路を介してがん細胞に送り込むことにより、IFI16-ASC-Caspase1 経路を活性化することで細胞死を誘導していることが明らかになった。

現在、ミクログリアががん細胞をどのように認識し、DNA を送り込んでいるのか、その認識機構とそれに続く DNA 輸送経路の活性化メカニズムの解析を行っている。これらの解析により、機能性 DNA を介した細胞間コミュニケーションの全容を明らかにしていく。

【代表的な原著論文情報】

- 1) **Kojiro Ishibashi**, Toshiya Ichinose, Riki Kadokawa, Ryo Mizutani, Sadahiro Iwabuchi, Sumihito Togi, Hiroki Ura, Shoichiro Tange, Keiko Shinjo, Jun Nakayama, Shigeki Nanjo, Yo Niida, Yutaka Kondo, Shinichi Hashimoto, Erik Sahai, Seiji Yano, Mitsutoshi Nakada, Eishu Hirata, Astrocyte-induced mGluR1 activates human lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR. *Developmental Cell*, 59(5):1-16 (2024)