

2021 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	倉石 貴透
研究機関名	金沢大学
所属部署名	医薬保健研究域薬学系
役職名	准教授
研究課題名	非感染性自然免疫活性化機構の全貌解明
研究実施期間	2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

炎症は、微生物により惹起される感染性炎症と微生物非依存の無菌炎症の 2 種類に大別され、いずれも自然免疫系の活性化によって開始される。感染性炎症は、感染防御や損傷組織の修復・再生に必須の役割を果たし、その自然免疫活性化機構については大枠が解明されている。微生物特有の分子構造パターン認識受容体が感知し、転写因子 NF- $\kappa$ B が活性化して炎症性サイトカインの発現を誘導するという機構である。一方で、感染非依存的な自然免疫活性化による無菌炎症は、自己炎症性疾患や自己免疫疾患の原因となる。糖尿病などの生活習慣病も無菌炎症が原因であると最近報告されているが、その誘導機序に関する研究はまだ緒に就いたばかりである。そこで本プロジェクトでは、感染非依存的な自然免疫活性化の分子メカニズムを解明するために研究を進めている。

本年度は、変異体を用いた既知自然免疫経路の関与を検証した。既知自然免疫経路の関与を解析するため、cGAS-STING 経路に着目した。cGAS-STING 経路は哺乳類において DNA ウイルス感染時のインターフェロン産生に必須であることが知られている。また、自己 DNA を認識してインターフェロン経路や NF- $\kappa$ B 経路を活性化することがわかっている。近年、ショウジョウバエにおいて cGAS や STING のホモログが見出されたことから、STING のショウジョウバエホモログの変異体を CRISPR-Cas9 法で作出して感染非依存的な自然免疫活性化に関与するか検討した。当該変異体の幼虫に非感染性自然免疫活性化刺激を与えて抗菌ペプチド発現を測定したが、野生型の幼虫とまったく同程度の発現を示したため、ショウジョウバエにおいて cGAS-STING 経路は非感染性の自然免疫活性化には関与していないことが示唆された。