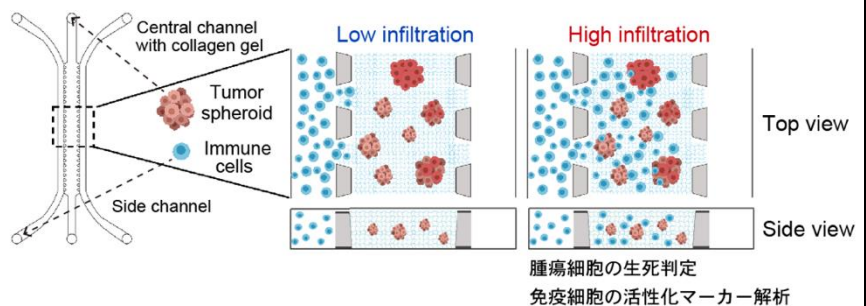


2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	北嶋 俊輔
研究機関名	公益財団法人がん研究会 がん研究所
所属部署名	細胞生物部
役職名	研究員
研究課題名	内因性二本鎖 RNA 産生機構の解明およびがん免疫療法への応用
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

**研究成果の概要**

本研究では、これまでに研究代表者が薬剤スクリーニングにより二本鎖 RNA 認識経路を活性化する薬剤として見出した阻害薬を用いて、細胞内因性の二本鎖 RNA 産生亢進の分子機構解明と抗腫瘍免疫経路に与える影響を解析する。本年度は、まず薬剤投与により産生される微量な内因性の二本鎖 RNA を安定的に定量解析するために、二本鎖 RNA 特異的な抗体を用いて、細胞内フローサイトメトリーにより細胞内二本鎖 RNA を定量するための実験プロトコルを確立した。さらに二本鎖 RNA 認識経路で中心的な役割を担う MAVS を欠損させた細胞を作成し、RNA-sequence により薬剤投与時の遺伝子発現変化を MAVS 野生型細胞と比較した結果、1 型インターフェロン経路や T 細胞ケモカイン、さらには細胞内二本鎖 RNA に直接結合し認識する自然免疫経路因子などが、薬剤投与に伴い二本鎖 RNA 認識経路依存的に変動することを明らかにした。これら MAVS 依存的変動遺伝子として抽出された遺伝子は、一般的に細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の誘因因子としても知られている。そこで、マイクロ流体装置を基盤とした 3 次元共培養系 (図) を用いて免疫細胞と腫瘍細胞の相互作用を解析した結果、薬剤処理に伴う免疫細胞の腫瘍領域への遊走が二本鎖 RNA 認識経路の活性化に依存することを明らかにした。



また、内因性の二本鎖 RNA が薬剤投与により産生される分子機序を解明するために、薬剤処理に伴うクロマチン構造の変化を ChIP-sequence および ATAC-sequence により解析した。その結果、薬剤非処理群と比較して、処理群では発現抑制性のエピゲノムマーカーが特定の領域において大きく変動することを見出した。