

様式 C - 7 - 1

平成28年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号	1 4 6 0 3	2. 研究機関名	奈良先端科学技術大学院大学																									
3. 研究種目名	新学術領域研究（研究領域提案型）		4. 研究期間	平成27年度～平成28年度																								
5. 課題番号	1 5 H 0 1 3 8 1																											
6. 研究課題名	抗癌剤により死滅した癌細胞に対する自然免疫応答の解析																											
7. 研究代表者	<table border="1"> <thead> <tr> <th>研究者番号</th> <th>研究代表者名</th> <th>所属部局名</th> <th>職名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 0 4 5 6 9 3 5</td> <td>カワイ タロウ 河合 太郎</td> <td>バイオサイエンス研究科</td> <td>教授</td> </tr> </tbody> </table>				研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名	5 0 4 5 6 9 3 5	カワイ タロウ 河合 太郎	バイオサイエンス研究科	教授																
研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名																									
5 0 4 5 6 9 3 5	カワイ タロウ 河合 太郎	バイオサイエンス研究科	教授																									
8. 研究分担者	<table border="1"> <thead> <tr> <th>研究者番号</th> <th>研究分担者名</th> <th>所属研究機関名・部局名</th> <th>職名</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>				研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名																				
研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名																									

9. 研究実績の概要

癌細胞に対する自然免疫応答の詳細を明らかにすることを目指して、抗癌剤で死滅した癌細胞より放出され自然免疫応答を発動させる内在性リガンドの探索とその認識に関わる自然免疫機構について解析を行った。昨年度、トポイソメラーゼI阻害剤である抗癌剤トボテカン処理により死滅した乳癌細胞株から自然免疫細胞である樹状細胞を活性化（炎症性サイトカインIL-6やI型インターフェロンの产生）する内在性リガンドが放出されることを見いだし、これがToll-like receptor非異存的に誘導されることを見いだした。そこで、本年度その自然免疫認識システムを理解するため、様々な自然免疫受容体欠損細胞を用いて検討を行った。その結果、細胞内DNAセンサー下流に位置するアダプター分子であるSTINGを欠損したマウス骨髄由来樹状細胞において癌細胞由来因子刺激後のサイトカイン产生が減弱していることを見いだした。さらに、この細胞ではSTING下流に位置する転写因子NFKBやIRF3の活性化も減弱していた。統して、個体レベルにおいてこれら経路の役割を検討するため、担癌マウスを用いた実験を行った。その結果、トボテカン投与した野生型マウスにおいて腫瘍の退縮とともに癌組織においてCD8陽性T細胞が浸潤し、活性化していたことから腫瘍に対する免疫応答が誘導されていることが示唆された。これらの応答はSTING欠損マウスで減弱していた。したがって、トボテカン刺激により死滅した癌細胞からSTING経路を活性化する内在性リガンドが放出されていることが示唆された。我々はさらに詳しく解析を行い、癌細胞からDNAが放出されること、このDNAが樹状細胞に対してSTING依存的に活性化を誘導することを見いだした。したがって、癌細胞由来のDNAが腫瘍免疫の発動に関わる内在性因子であることが強く示唆された。

10. キーワード

(1) 自然免疫	(2) 細胞死	(3) 炎症	(4) 腫瘍
(5) 樹状細胞	(6)	(7)	(8)

11. 現在までの進捗状況

(区分)

(理由)

28年度が最終年度であるため、記入しない。

12. 今後の研究の推進方策

(今後の推進方策)

28年度が最終年度であるため、記入しない。

13.研究発表(平成28年度の研究成果)

〔雑誌論文〕 計(3)件 / うち査読付論文 計(3)件 / うち国際共著論文 計(0)件 / うちオープンアクセス 計(0)件

著者名	論文標題				
Kitai Y, Kawasaki T, Sueyoshi T, Kobiyama K, Ishii KJ, Zou J, Akira S, Matsuda T, Kawai T.	DNA-Containing Exosomes Derived from Cancer Cells Treated with Topotecan Activate a STING-Dependent Pathway and Reinforce Antitumor Immunity				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著
J. Immunol.	有	198	2 0 1 7	1649-1659	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
10.4049/jimmunol.1601694.					
オープンアクセス					
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難					

著者名	論文標題				
Kozaki T, Komano J, Kanbayashi D, Takahama M, Misawa T, Satoh T, Takeuchi O, Kawai T, Shimizu S, Matsuura Y, Akira S, Saitoh T.	Mitochondrial damage elicits a TCDD-inducible poly(ADP-ribose) polymerase-mediated antiviral response				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著
Proc Natl Acad Sci U S A.	有	114	2 0 1 7	2681-2686	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
doi: 10.1073/pnas.1621508114.					
オープンアクセス					
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難					

著者名	論文標題				
Ori D, Murase M, Kawai T.	Cytosolic nucleic acid sensors and innate immune regulation.				
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁	国際共著
Int Rev Immunol.	有	36	2 0 1 7	74-88	-
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)					
doi: 10.1080/08830185.2017.					
オープンアクセス					
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難					

〔学会発表〕 計(11)件 / うち招待講演 計(1)件 / うち国際学会 計(1)件

発表者名	発表標題	
Putri DD, Kawasaki T, Kawai T	Functional elucidation of lipid phosphatases, myotubularin related protein (MTMR) 3 and 4, in modulating antiviral innate immune response	
学会等名	発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会	2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名	発表標題	
Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T	Regulation of antiviral innate immunity by an RNA-binding protein HuR	
学会等名	発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会	2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名	発表標題	
Murase T, Hakozaiki R, Kawasaki T, Kawai T	Role of endosomal acidification in TLR-mediated inflammatory responses	
学会等名	発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会	2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名	発表標題	
Kawasaki T, Kawai T	PIKfyve regulates development and function of alveolar macrophage	
学会等名	発表年月日	発表場所
第45回日本免疫学会学術集会	2016年12月05日～ 2016年12月07日	沖縄コンベンションセンター（沖縄県宜野湾市）

発表者名	発表標題	
佐竹茉以、川崎拓実、河合太郎	肥満誘導に関連した炎症誘導性マクロファージにおけるPIKfyveの役割	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月02日	パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名	発表標題	
Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T	The role of RNA binding protein Hu antigen R (HuR) in antiviral innate immune responses	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月02日	パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名	発表標題	
村瀬本弥、箱崎理花、川崎拓実、河合太郎	Toll-Like Receptor (TLR)を介した自然免疫応答におけるV型ATPaseの役割	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月03日	パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名	発表標題	
Zobaer H, Monwan W, Kawai T	An Endoplasmic reticulum stress transducer CREB3 regulates innate immunity upon viral infection	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月02日	パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名	発表標題	
Nagayama M, Kawasaki T, Kawai T	Molecular mechanism of IL-33 production	
学会等名	発表年月日	発表場所
第39回日本分子生物学会年会	2016年11月30日～ 2016年12月02日	パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

発表者名	発表標題	
Sueyoshi T, Kawasaki T, Kawai T	Identification of HuR as a molecule that mediates antiviral innate immune responses	
学会等名	発表年月日	発表場所
CSHL Meeting: Gene Expression & Signaling in the Immune System (国際学会)	2016年04月26日～ 2016年04月30日	Cold Spring Harbor研究所（アメリカ合衆国ニューヨーク州）

発表者名	発表標題	
Kawai T	Recognition of PAMPs and DAMPs by mammalian innate immunity	
学会等名	発表年月日	発表場所
第58回日本植物生理学会年会（招待講演）	2017年03月16日～ 2017年03月18日	鹿児島大学（鹿児島県鹿児島市）

〔図書〕 計(1)件

著者名	出版社	
村瀬元弥、末吉拓也、河合太郎	最新医学社	
書名	発行年	総ページ数
最新医学増刊号 慢性炎症性疾患の新たな展開	2 0 1 6	9

(課題番号：15H01381)

(注)・印刷に当たっては、A4判(縦長)・両面印刷すること。

(6/7)

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計(0)件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

15. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計(0)件

国際研究集会名	開催年月日	開催場所

16. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

(1) 国際共同研究: -

17. 備考

--