

【目的】 自然免疫は感染初期の生体防御に必須であり、炎症応答やナイーブT細胞のプライミングを介して獲得免疫系を活性化させる。一方で、近年宿主細胞から放出されるエクソソームと呼ばれる細胞外小胞が機能的な RNA 等を選び細胞間情報伝達を担うことが明らかとなってきたが、その自然免疫に於ける役割については不明である。

本研究では、細胞間情報伝達を担うエクソソームが、自然免疫応答に果たす役割とそのメカニズムを明らかにすることで、自然免疫の新規メカニズムを解明することを目的とする。

【方法】 B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus: HBV) 感染時の自然免疫応答について、感染ウイルス粒子とヒト肝細胞を用いた試験管内の実験を実施した。また、マウスへのインフルエンザウイルス感染実験による生体内での解析に加え、健康人由来の血清と、ヒト末梢血単核細胞、ヒトマクロファージ細胞株などを用い、エクソソームが自然免疫応答に果たす役割について検討した。

【結果】 HBV やインフルエンザウイルスを用いた研究から以下の事実を発見した。1. HBV は、感染肝細胞から放出されるエクソソームを介して宿主 IL-12 産生を抑制する、2. インフルエンザウイルス感染時には、血清のエクソソーム内の miR-451a 量が増加する、3. エクソソーム内の miR-451a はマクロファージのサイトカイン産生を抑制する。

また、ヒト血清を用いた実験から下記の事実を明らかとした。1. ヒト血清細胞外小胞内の miR-451a 量は健康人では約 10 倍程度の個人差がある、2. miR-451a 量の変化が、マクロファージの応答性を制御する。

上記の研究成果から、ウイルス感染時の自然免疫応答において細胞外小胞が重要な役割をしていることが明らかとなった。特に、宿主の自然免疫は細胞外小胞を利用して感染細胞内のウイルス RNA を検出するのにに対し、ウイルスは細胞外小胞を介して自然免疫応答を制御することが明らかとなった。

ウイルス感染細胞から放出されるエクソソームによるサイトカイン産生制御

