

**【目的】** マウス骨髄細胞から GM-CSF により樹状細胞を誘導する際、液性免疫応答に不可欠なサイトカイン IL-4 の存在下で分化させるとオートファジー活性が亢進し、MHC クラス II 分子への内在性抗原の提示、および細胞内寄生細菌に対するゼノファジーが促進される。このオートファジーの亢進には IL-4 によって発現が誘導される *Rufy4* が寄与している (*J Cell Biol.* 2015)。*Rufy4* は隔離膜の伸長促進 (図 A) やリソソームのトラフィック制御 (図 B) によりオートファジーを亢進させていると考えられる。一方 *Rufy4* は好中球において恒常的に発現しているが、好中球における機能は明らかになっていない。本研究では好中球においてオートファジーの分子機構の関与が指摘されている細胞死 NETosis に注目し、その分子機構と好中球における *Rufy4* の生理学的機能の解明を目的として、研究をおこなった。

**【方法】** 野生型および *Rufy4* 欠損マウスにカゼインを腹腔内投与し、腹腔洗浄液から Percoll を用いた密度勾配遠心にて好中球を単離した。この初代培養好中球を PMA もしくはカルシウムイオノフォア A23187 で刺激することで NETosis を誘導し、NETs の形成を蛍光顕微鏡で観察した。また NETosis を誘導した好中球を S7 スクレアーゼ処理し、上清に遊離したエラスターゼの活性を測定することで、放出された NETs の定量をおこなった。

**【結果】** PMA により刺激された野生型好中球ではクロマチン DNA を大きく放出する典型的な NETosis が認められたのに対し、*Rufy4* 欠損マウス由来の好中球では細胞死は誘導されるものの、形成される NETs は顕著に縮小していた (図 C)。一方、A23187 で誘導した NETosis では明確な差は認められなかった。これと一致して、S7 スクレアーゼ処理依存的に検出されたエラスターゼ活性は、*Rufy4* 欠損マウス由来の好中球において低かった。以上の結果は *Rufy4* の欠損下では NETosis の進行や NETs の形成に異常が生じていることを示唆している。*Rufy4* を介した NETosis の分子機構、および *Rufy4* 欠損による NETosis 不全が *in vivo* における生体防御機構、さらには NETosis により惹起される炎症応答に与える影響について検討を進めている。

Rufy4 によるオートファジー亢進と NETosis への寄与

