

【目的】本研究では異所性の核 DNA、異所性のミトコンドリア DNA、そして細胞外から侵入したウイルス DNA のそれぞれのセンサーおよびそれらが惹起する細胞内応答、細胞外応答、個体病理を比較することでそれぞれの特徴を描出する。さらにモデル動物において異所性の核 DNA、異所性のミトコンドリア DNA が惹起する近隣や遠隔への臓器連関、あるいは老化や加齢関連疾患の臓器連関、を *in vivo* で検証する。それらにより現在は明確な区別がなされていない、老化 vs. 加齢関連疾患、および異所性の核 DNA vs. 異所性のミトコンドリア DNA、それぞれのもたらす特徴的な生体局所の病理と臓器連関を明らかにし、老化や各種疾患への介入シーズの同定につなげる。

【方法】Hela 細胞などの汎用株化細胞および主だったヒト細胞の初代培養細胞などを併用し、各種異所性 DNA に対するセンサーを網羅的に解析した。また各種 DNA 導入法を用いて培養細胞の細胞質に各種異所性 DNA を導入し、それぞれに対して RNA シークエンスを用いた網羅的トランスクリプトーム解析を実施した。同様の手法を用いて、各種異所性 DNA それぞれの場合に培養上清に分泌されたタンパク質を回収し、DIA プロテオーム解析により分泌形質の種類や量の違いを網羅的に解析することを試みた。

【結果】各種異所性 DNA に対するセンサー候補の網羅的な同定を行った。ここではミトコンドリア DNA に対して実施した結果の一部を提示する。このようにいくつかのセンサー候補分子が同定されたため、ついで各分子が本当にセンサーとして機能しているかどうかを siRNA による遺伝子ノックダウンや KO 細胞の樹立による解析を行った。cGAS KO、IFI16 KO、STING KO 細胞では異所性のミトコンドリア DNA に対する炎症が抑制されることを明らかにした。同様にして精製した各種 DNA を各種細胞に導入し、網羅的トランスクリプトーム解析を実施した。こちらは現在公表に向けてデータの収集や整理を行っている。細胞外応答の網羅的同定については、まず培養細胞上清を定量的に分析するための様々な条件検討を行った。適切と判断された条件のもと、培養細胞上清を DIA プロテオーム解析に供することで、細胞外分泌タンパクの網羅的な同定に成功した。

異所性の核 DNA に対する細胞外分泌因子の解析結果

