

トロゴサイトーシス：「かじり取り」による新たな細胞間コミュニケーション原理説明

	研究代表者	東京科学大学・総合研究院・准教授	
		三宅 健介（みやけ けんすけ）	研究者番号：90814533
研究課題情報	課題番号	26B305	
	キーワード	トロゴサイトーシス、免疫細胞、マイクログリア、赤痢アメーバ、ナノピペット	

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

生体内の細胞は様々な方法で周囲の細胞とコミュニケーションをとっている。これまで、ホルモン・サイトカインなど分泌因子を介した情報伝達が中心に研究されてきた。最近、新たな細胞間コミュニケーションの様式としてトロゴサイトーシスと呼ばれる細胞接触依存的な成分移動現象が注目されている。トロゴサイトーシスは最近発見された貪食の新たな形態である。ファゴサイトーシスが細胞を丸ごと飲み込んで消化する現象である一方（図1左上パネルA）、トロゴサイトーシスは古代ギリシャ語のtrogo-（かじる）という語に由来し、ある細胞の一部が別の細胞に貪食され細胞膜ごと移動するという現象をさす（図1左上パネルB）。トロゴサイトーシスは細胞間コミュニケーションの一つの手段として原生生物から多細胞生物まで進化的に保存されたプロセスであると考えられ、免疫学・神経科学・寄生虫学など多彩な生命科学分野にて研究が行われている。しかしながら、これまでのトロゴサイトーシス研究は各分野で個別に進められてきたため、現象の本質や共通性が見えにくく、トロゴサイトーシス全体の生理学的役割の全体像は明らかになっていない。そこで本領域では、免疫学・神経科学・寄生虫学のトロゴサイトーシス研究者が連携し、分野横断的に本現象を解析する。異なるモデル系に共通する分子機構と機能的意義を明らかにすることで、トロゴサイトーシスの生理学的役割に関する統合的理解の確立を目指す。

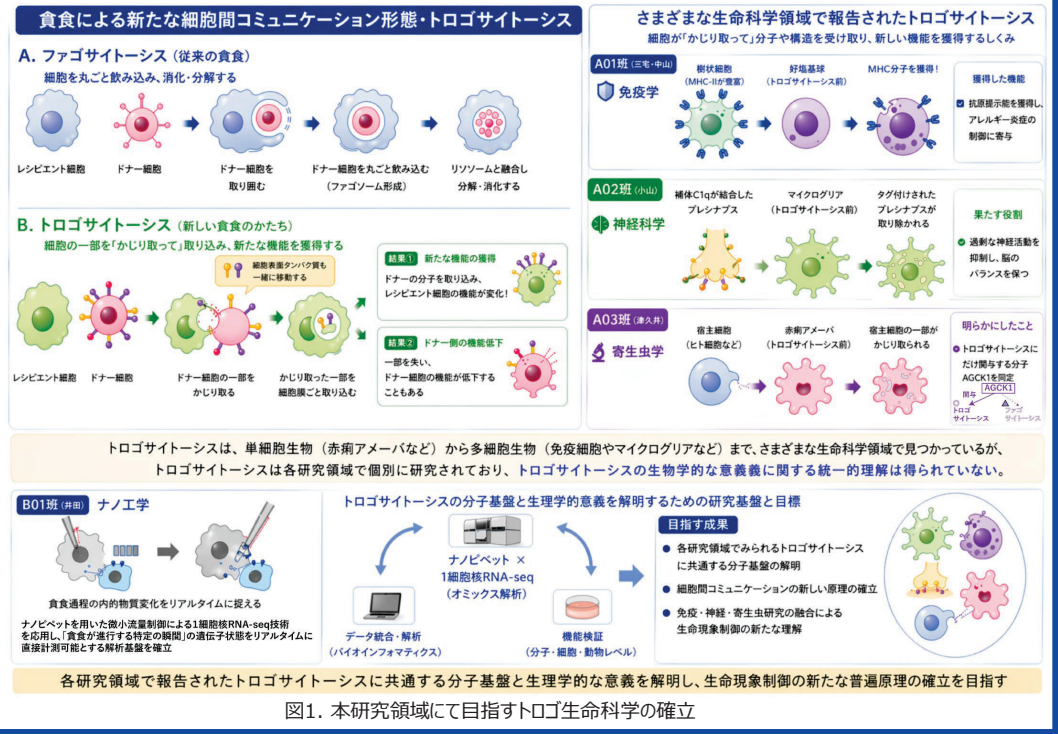


図1. 本研究領域にて目指すトロゴ生命科学の確立

●本領域にて創出するトロゴサイトーシス研究の新規モダリティ

トロゴサイトーシス研究の課題の一つは、分子機序や生理的意義を解析するための分野横断的な共通モダリティの欠如であった。貪食細胞内にはドナー細胞由来の成分が取り込まれるため、従来の手法では、発現した遺伝子がレシピエント由来かドナー由来かを正確に区別することが難しい。加えて、トロゴサイトーシスは通常30分以内に完了する高速な現象であり、一般的なRNAシーケンス解析では、異なる段階にある細胞が混在してしまい、遺伝子発現の動態を的確に捉えることが困難である。

こうした課題を克服するため、本研究領域では、ナノスケールの先端径を有するガラスピペットによる細胞操作技術に強みを持つ計画研究B01が、トロゴサイトーシスのオミックス解析を可能とする基盤技術の開発を担う。ナノピペット技術では、顕微鏡観察下においてトロゴサイトーシス進行中の細胞をその場で観察しながら、任意のタイミングで細胞核や細胞内成分を微量抽出できるため、進行過程に即した時系列的な分子動態解析が初めて可能となる。本技術を、各分野のトロゴサイトーシス研究の第一人者たちが活用することで、トロゴサイトーシスの分子原理の解明に挑む（図2）。

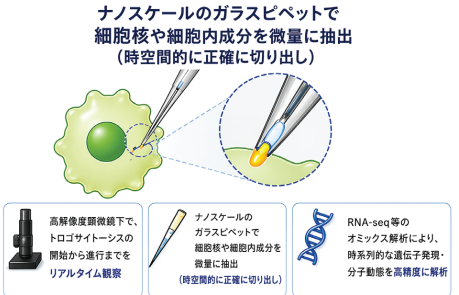


図2 ナノピペットを用いたトロゴサイトーシス研究

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●研究領域推進の計画・方法

本研究では、マウスの免疫細胞や脳の細胞、さらに単細胞生物であるアメーバという異なる生物を比較しながら、トロゴサイトーシス現象に共通する基本的なしくみを明らかにすることを目的とする。そのために、細胞表面の変化を詳しく調べるフローサイトメトリーや、非常に細かい構造まで観察できる超解像顕微鏡、遺伝子の働きを調べる最先端の解析技術（オミックス解析）を組み合わせ、分野を越えた統合的な研究を進める。

計画研究A01（三宅・中山）：免疫細胞でのトロゴサイトーシス

免疫細胞におけるトロゴサイトーシス現象、とくにMHC分子の細胞間移動を中心に、その分子機構と生理的意義の解明に挑む。特に、高感度1細胞RNAシーケンス法やCRISPRスクリーニング技術によりトロゴサイトーシス責任遺伝子を抽出し、その分子機構を解明する。

計画研究A02（小山）：マイクログリアでのトロゴサイトーシス

マイクログリアがトロゴサイトーシスを介してミトコンドリアを選択的に除去することで神経回路の恒常性を維持するという仮説を、独自に樹立した三次元培養系Glioneuronal Unit（GNU）や超解像顕微鏡技術を活用しながら検証することで、トロゴサイトーシスの意義を解明する。

計画研究A03（津久井）：アメーバでのトロゴサイトーシス

赤痢アメーバ*Entamoeba histolytica*におけるトロゴサイトーシスの分子機構を、トロゴサイトーシス能が低い近縁種*E. dispar*との比較解析により解明する。加えて、ヒト腸管構造を模倣したColon-on-Chip技術を活用し、宿主応答への影響も系統的に評価する。

計画研究B01（井田）：ナノピペットを用いたトロゴサイトーシス解析・統御

ナノピペットを用いながら、顕微鏡下で、貪食中の細胞核をリアルタイムに抽出し、貪食細胞・ドナー細胞双方の時間依存的転写プロファイルの変化を直接評価する技術を確立する。さらに、ナノピペットを用いた高精度・高空間分解能での薬剤投与により、貪食細胞やドナー細胞内の特定領域を機能阻害し、トロゴサイトーシス過程に実験者が自在に介入可能とする。これらの技術を分子機構解明に資する共通解析プラットフォームとして領域全体で共有する。

上記の分野横断的な比較解析と新規解析技術の開発を通じて、トロゴサイトーシスを介した「かじり取り」による細胞間コミュニケーションの共通原理を明確化することを目指す。本領域によりトロゴサイトーシスによる生命現象制御の概念が確立されれば、将来的には他の貪食関連現象とも統合された「貪食による生命機能制御」という新たな学術領域の構築が視野に入る。