

(様式 1-1)

提出日：2024 年 5 月 10 日

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員 ・ 超高磁場 NMR ・ クライオ電子顕微鏡 ・ 客員フェロー

(2) 研究代表者

氏名：白崎 善隆

所属機関名・部局名・職名：東京大学・先端科学技術研究センター・准教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

一細胞粒度での分泌機能活性動態の解明

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：原田慶恵

(研究室名：蛋白質ナノ科学 研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内 で記載。

細胞が小分子からタンパク質や核酸のような高分子、脂質に包まれた小胞に至るまで、多種多様な物質を細胞外へと放出する現象である「分泌」は、真核・原核の垣根を越えて普遍的にみられる現象であり、細胞間でのメッセージを伝達する役割（細胞間相互作用）を担っている。一細胞に端を発する分泌活性が細胞集団としての機能を統制し、多細胞生物においては個体そのものの恒常性や応答性をも制御しうるため、個々の細胞がどのような分泌活性を呈するのかを明らかにすることは、生命の維持機構を知る上では特別な意義を持つ。近年、一細胞分泌定量技術が発展し、同種の細胞間であっても分泌の有無や分泌活性強度が大きく異なることが明らかとなったが、分泌が期待される細胞から分泌が見られない現象が、そもそも分泌活性保持に関して性質の異なる亜群を含んでいるのか、あるいは、分泌しないと観察された細胞でもやがて分泌活性を呈するようになるのかといったタイミングのずれを観察しているのか、判断することができなかった。なぜならば、分泌活性を長時間モニタリングする手法がなかったからである。そこで、本研究では、Live-Cell Imaging of Secretion activity: LCI-S を用いて、様々な可溶性蛋白質の一細胞からの分泌活性の経時変化を顕微鏡上で直接観察するシステムの開発をおこなった。

本年度の研究成果として、光導波路型はいスループット LCI-S システムを用いて、野生型マウスの骨髓細胞から分化させたマクロファージおよび樹状細胞に対して、6 種類の刺激下での細胞死誘導を行い、細胞死に伴い産生されるインターロイキン (IL-) 1 α および 1 β の放出動態の計測を行った。結果、パイロトーシス、ネクロトーシスおよびアポトーシスに引き続き誘導される 2 次的ネクローシスを呈した細胞の一部から IL-1 α 、-1 β が同時に産生されることが確認された。また、IL-1 の産生のタイミングおよび頻度は誘導した細胞死の種類によって大きく異なっていることが明らかになった。さらに、これらの細胞死および IL-1 産生の動態は、マクロファージと樹状細胞では異なっていることが明らかになった。