

## **DNA binding to TLR9 expressed by red blood cells promotes innate immune activation and anemia**

Lam LKM, Murphy S, Kokkinaki D, et al. *Sci Transl Med*. 2021 Oct 20;13(616):eabj1008. doi:10.1126/scitranslmed.abj1008. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669439.

抄読会:2021.11.1

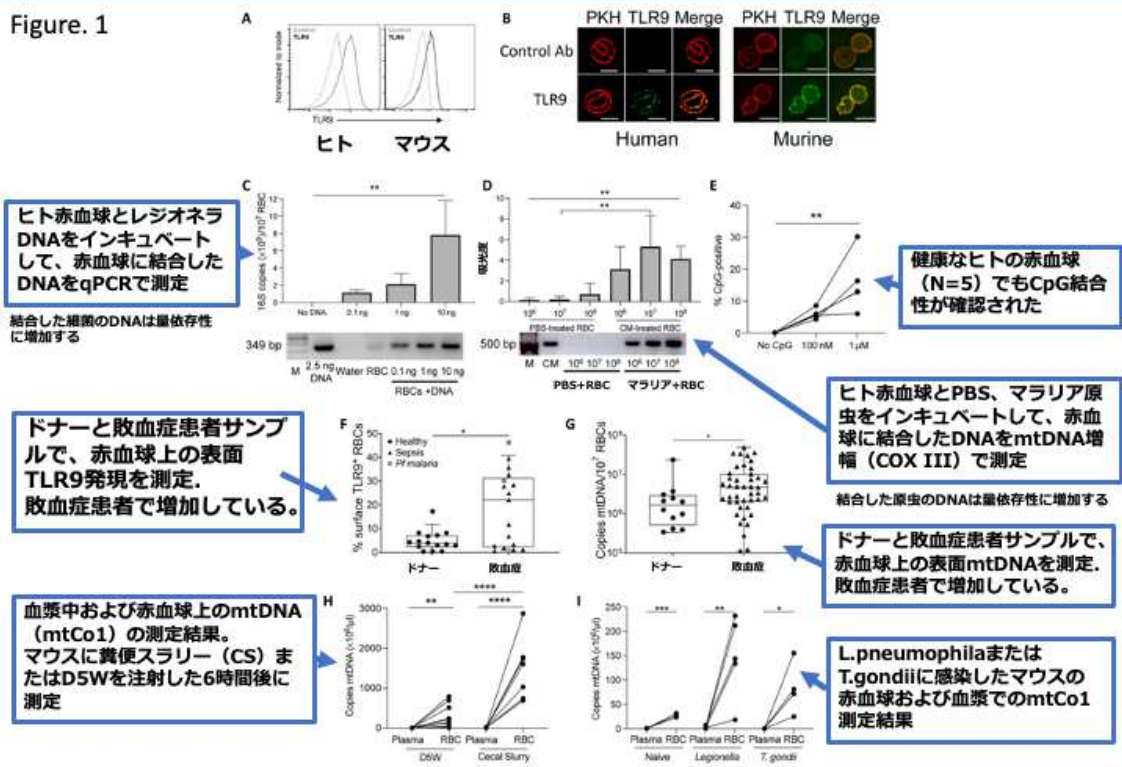
**要旨:** 赤血球は、好気性呼吸を行うために不可欠である。しかし、赤血球の二次機能はほとんど明らかではない。今回、赤血球が表面に核酸をリガンドとする Toll 様受容体 9 (TLR9) を発現させ、赤血球が重要な免疫センサーとして機能することが明らかになった。哺乳類は赤血球表面に TLR9 を発現し、細菌や原虫のミトコンドリア由来の DNA (CpG を含む) と結合する。ヒトおよびマウスの敗血症/肺炎では、赤血球と結合したミトコンドリア DNA が増加していた。生体内では、CpG を持つ赤血球は赤血球貪食や自然免疫活性化を促進させる。また、赤血球の TLR9 を欠損させると、炎症や敗血症の際に、赤血球貪食が阻害され、局所的および全身的なサイトカインの産生が減少した。TLR9 を発現した赤血球の核酸検出と結合は、赤血球のクリアランスと炎症性サイトカインの産生を制御しており、病的状態において赤血球が免疫の初期に機能していることを示している。コロナウイルス感染症 (COVID-19) によるウイルス性肺炎や敗血症の患者では、赤血球に結合したミトコンドリア DNA が上昇しており、貧血や重症度と関連していた報告もある。以上のことから、赤血球が好気性呼吸におけるガス輸送の機能のほか、これまで認識されていなかった炎症反応における重要な役割を有することが明らかになった。

### **Take home message**

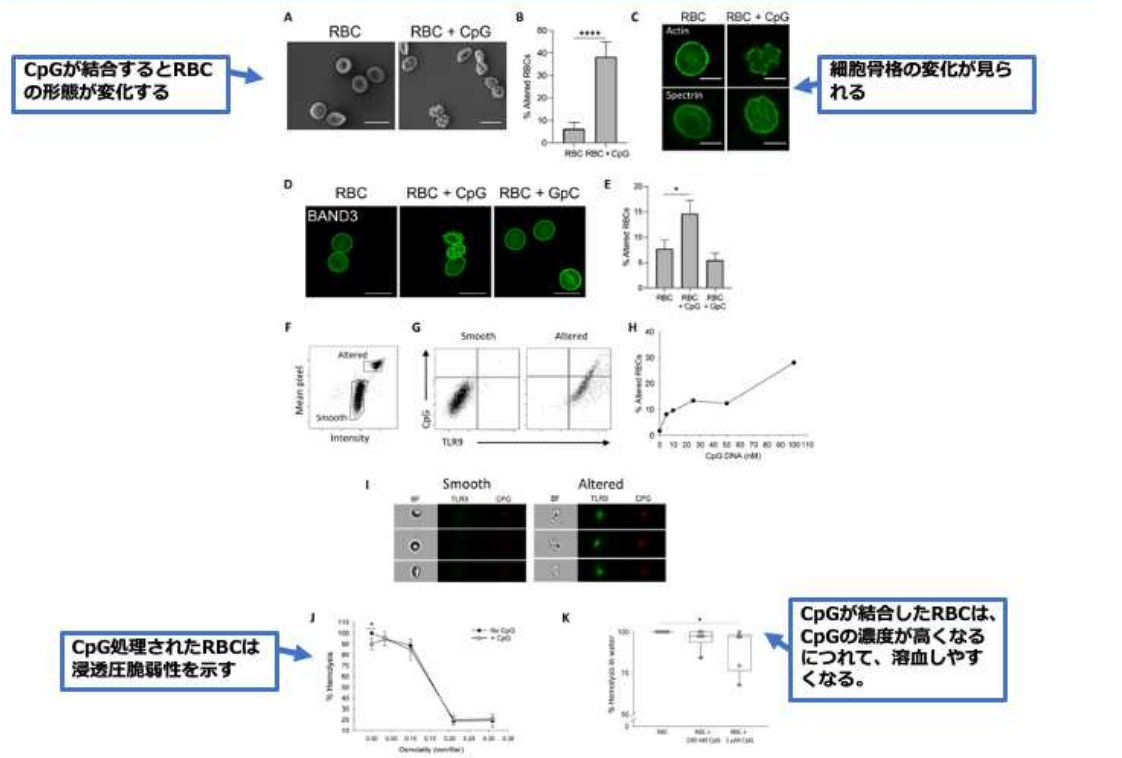
**1. ミトコンドリア DNA と赤血球が結合し、血球貪食や免疫活性化に関与している。**

TLR9は赤血球の表面に発現しており、赤血球は病原体のDNAと結合する。

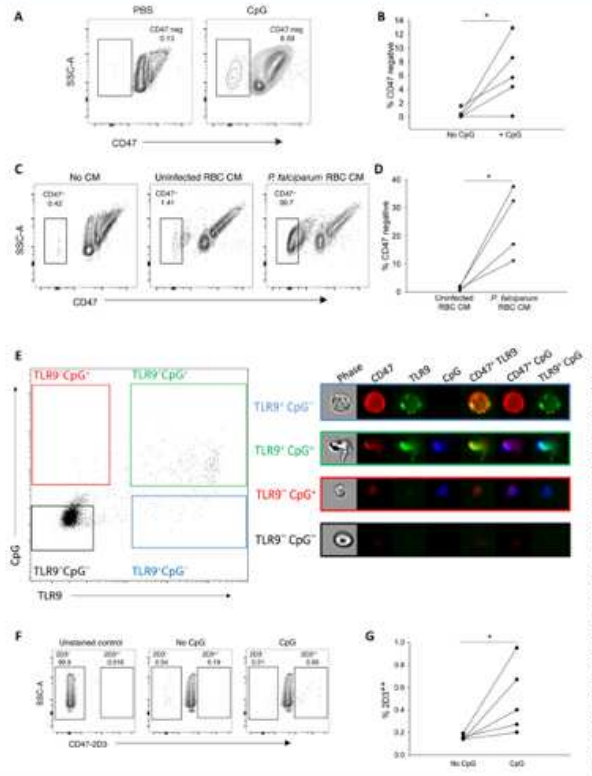
Figure. 1



DNAの結合により、赤血球の構造と機能が変化する。



赤血球にCpGが結合すると、CD47の検出ができなくなる。



DNAを有する赤血球は血球貪食が促進され、ナイーブマウスに自然免疫反応が起きる

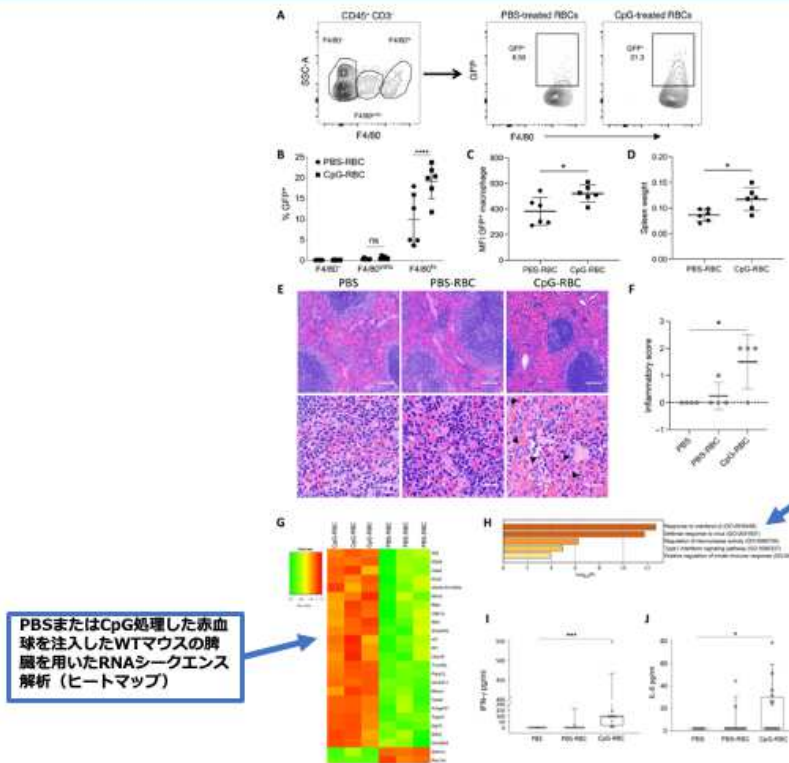


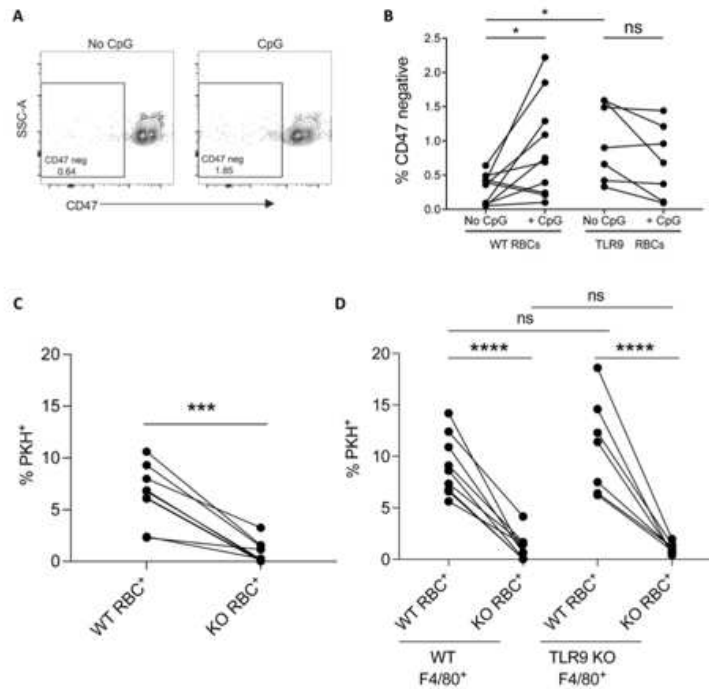
図1の解析結果より、発現量上位25mRNAでGO解析した結果  
 1. interferonB反応  
 2. ウイルス防御反応  
 など

PBSまたはCpG処理した赤血球を注入したWTマウスの脾臓を用いたRNAシーケンス解析 (ヒートマップ)

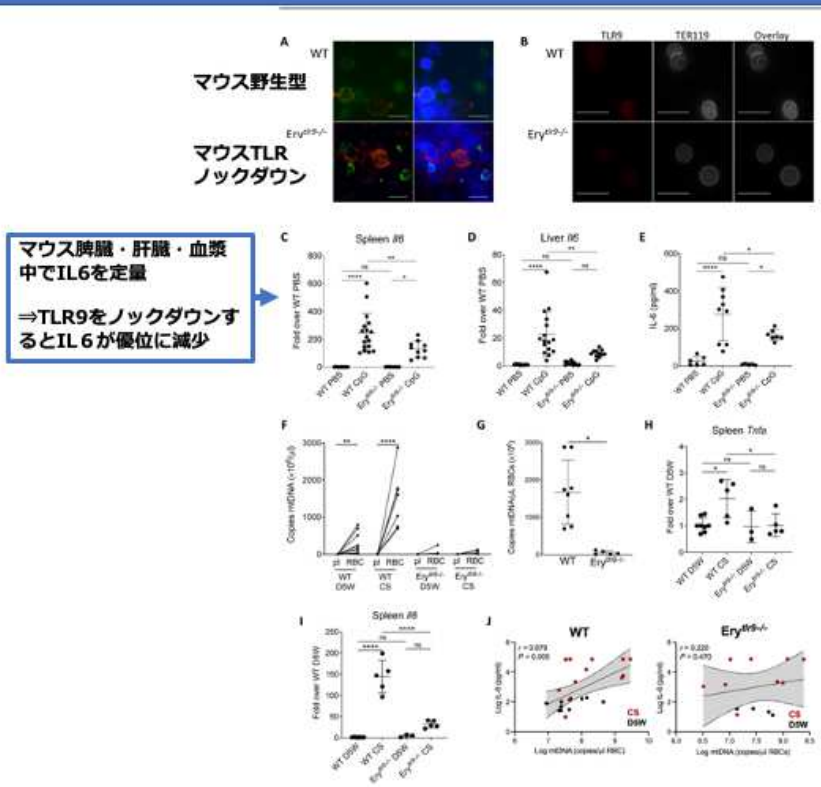
## 発現した遺伝子

Top 25 DEG based on EdgeR	Unadjusted P from EdgeR	Adjusted P from EdgeR	Unadjusted P from DEseq2	Adjusted P from DEseq2
<b>Up-regulated genes</b>				
Ifit3	$3.53 \times 10^{-4}$	$5.11 \times 10^{-1}$	$7.84 \times 10^{-7}$	$6.86 \times 10^{-4}$
Ifi204	$1.20 \times 10^{-4}$	$5.08 \times 10^{-1}$	$7.54 \times 10^{-10}$	$3.58 \times 10^{-6}$
Oas2	$5.26 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$1.49 \times 10^{-9}$	$5.30 \times 10^{-6}$
Klra2	$1.02 \times 10^{-3}$	$5.89 \times 10^{-1}$	$1.17 \times 10^{-5}$	$5.94 \times 10^{-3}$
Ifit3b	$6.97 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$1.46 \times 10^{-6}$	$1.09 \times 10^{-3}$
Ifitm3	$9.84 \times 10^{-4}$	$5.89 \times 10^{-1}$	$1.68 \times 10^{-5}$	$7.72 \times 10^{-3}$
Rtp4	$6.70 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$4.85 \times 10^{-7}$	$4.61 \times 10^{-4}$
Oas1a	$7.68 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$7.36 \times 10^{-6}$	$4.77 \times 10^{-3}$
Ifi44c	$7.94 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$3.09 \times 10^{-7}$	$3.38 \times 10^{-4}$
Smpdl3b	$8.51 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$4.43 \times 10^{-6}$	$3.00 \times 10^{-3}$
Irf7	$4.85 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$1.66 \times 10^{-8}$	$3.93 \times 10^{-5}$
Ifit1	$2.04 \times 10^{-3}$	$5.08 \times 10^{-1}$	$3.27 \times 10^{-8}$	$6.65 \times 10^{-5}$
Usp18	$6.09 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$9.32 \times 10^{-7}$	$7.37 \times 10^{-4}$
Trim30c	$7.24 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$1.45 \times 10^{-5}$	$6.87 \times 10^{-3}$
Parp12	$2.46 \times 10^{-4}$	$5.08 \times 10^{-1}$	$3.48 \times 10^{-7}$	$3.54 \times 10^{-4}$
Gm5431	$4.67 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$2.48 \times 10^{-7}$	$2.99 \times 10^{-4}$
Marco	$1.68 \times 10^{-4}$	$5.08 \times 10^{-1}$	$4.05 \times 10^{-8}$	$7.21 \times 10^{-5}$
Oasl2	$3.47 \times 10^{-5}$	$4.56 \times 10^{-1}$	$3.32 \times 10^{-15}$	$4.73 \times 10^{-11}$
Arhgef37	$6.29 \times 10^{-5}$	$4.56 \times 10^{-1}$	$4.25 \times 10^{-10}$	$3.03 \times 10^{-6}$
Tppp3	$2.21 \times 10^{-4}$	$5.08 \times 10^{-1}$	$4.18 \times 10^{-9}$	$1.19 \times 10^{-5}$
Irgm1	$8.33 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$1.21 \times 10^{-5}$	$5.94 \times 10^{-3}$
Slfn5	$3.50 \times 10^{-4}$	$5.11 \times 10^{-1}$	$1.43 \times 10^{-7}$	$2.26 \times 10^{-4}$
Ifi206	$6.99 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	$9.79 \times 10^{-6}$	$5.16 \times 10^{-3}$
<b>Down-regulated genes</b>				
Zdhhc1	$3.04 \times 10^{-4}$	$5.11 \times 10^{-1}$	$8.59 \times 10^{-1}$	1.00
rsc1a1	$5.39 \times 10^{-4}$	$5.36 \times 10^{-1}$	Not found	Not found

## TLR9はCpG結合後の赤血球貪食の促進を媒介する



赤血球のTLR9を欠失させると、宿主の免疫反応が変化する



COVID-19では赤血球に結合したmtDNAが上昇している。

