

論文審査の結果の要旨

氏名 アスマ モハメド モハメド

ラベ エルザワハリ

本論文は、免疫応答におけるタンパク質間相互作用 (PPI: protein-protein interaction) の時間的変化を扱っており、その主要内容は、同タイトルで *Gene Regulation and Systems Biology* 誌にて出版されている。

まず、「背景」として、自然免疫の分子機構を理解することの重要性と、免疫応答における既知の重要分子が織りなす主要なパスウェイが紹介されている。それらのパスウェイは PPI ネットワークと見なせるが、現在明らかにされている細胞内の PPI ネットワークの総体 (インタラクトーム) は静的なもので、高度に動的な免疫応答反応を理解する上では不十分であることが指摘されている。また、本研究で用いられたデータは、TSS-seq 法という、次世代シーケンサーを用いて細胞内に発現された転写物の転写開始点 (TSS) を網羅的に決定する実験法によって得られたものなので、これについても簡単に説明されている (もっとも、本研究では専ら遺伝子発現量データとして用いている)。

続く「方法」では、本研究の元となったデータについて説明されている。すなわち、マウス骨髄抽出細胞を培養して得られた樹状細胞に LPS (lipopolysaccharide) 刺激を与えたものを 0, 1/2, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 16, 24 時間後にそれぞれ TSS-seq 法にかけた時系列データを用いた。一方、PPI データは、いくつかの公共データベースのデータを融合したものを用いた。本研究は、基本的には、前者の時系列 TSS-seq データを、後者のインタラクトームネットワーク上にマップすることで、免疫応答時の PPI の時系列変化を追跡したものである。その変化を見るための指標として、タンパク質あたりの平均相互作用数 (IPR) 等を定義している。

次に、その「結果」であるが、まず IPR の時間変化を見ると、刺激の 1 時間後に相互作用のピークを示し、8 時間後からやや定常的になっていることがわかった。また、時間的変動の少ないサブネットワーク (モジュール) や、逆に変動の大きいモジュールの抽出を、MCODE アルゴリズムを用いて行った。得られたモジュールの多くは、既知のタンパク質複合体情報と重なっていたことから、本研究の妥当性が確認できた。また、変動の大きいモジュール構成タンパク質の傾向を、Gene Ontology 等と比較して調べたところ、予想通り、免疫関係の遺伝子産物が多かったが、白血病等がんに関係する遺伝子産物も多く見られた。一方、免疫応答時にあまり時間的変化を受けないモジュール内にも、免疫システムの発生やプロテインキナーゼ・カスケードに関わる遺伝子産物が多く見られた。相互作用ネットワークの変化をさらに詳細に調べるために、自然免疫応答に重要であることが既に知られている Toll 様レセプター (TLR) やインターロイキン (IL)

を含むネットワークに着目して、その変化を調べて見ると、同じ TLR や IL ファミリーに属する遺伝子産物毎の応答の違いが明瞭に見られた。また、その中で、S100A8 という遺伝子の発現が LPS 刺激後、ダウンレギュレートされていることが観察された。S100A8 は多くの機能をもつことが知られているが、中でも S100A9 と複合体を作って、炎症反応や免疫反応の制御に関わっているのが、本研究の結果はその知見と良く合うだけでなく、この複合体が TLR4 を通して制御に関わるメカニズムの解明にも有用であると思われる。

最後は、「議論」と「結論」である。遺伝子発現データと PPI のデータを組み合わせ、データの信頼性を高めることは多く行われているが、本研究のように、時系列の発現データとインタラクトームデータを組み合わせて、免疫応答時の PPI の時間的変動を調べる試みは本研究が最初であると思われる。もちろん、mRNA の合成だけで細胞内のタンパク質量を推定することは難しく、この方法には明瞭な限界が認められるが、少なくともこのような試みによって得られた結果が既存の知見とどの程度合うかを調べることは意味があると考えられる。また、本研究のような俯瞰的アプローチによって、大づかみに免疫反応とがん化や細胞周期の制御ネットワーク等との関係をみることもでき、今後の展開次第では、詳細な免疫機構の研究と、細胞全体のグローバルな制御の研究をうまく結びつけることも可能かもしれない。その意味で、本研究には意義が認められる。

なお、本論文は、Ashwini Patil 博士（東大医科研）、熊谷雄太郎博士（阪大 iFReC）、鈴木穰博士（東大新領域）、および中井謙太（東大医科研）との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。

以上 2000 字