

論文の内容の要旨

論文題目 IRF転写因子の活性化調節に関わる制御因子群の解析

氏名 松木 康祐

I型インターフェロン（IFN）は病原体の感染に対する応答など、生体防御に必須の役割を果たす一方、その過度な、あるいは持続的な発現は種々の自己免疫疾患等の病態発症・増悪にも関与することから、適切な制御が重要である。I型IFNの誘導にはIRF3（IFN regulatory factor 3）転写因子が重要な役割を果たしていることが広く知られている。実際、IRF3は種々の自然免疫受容体の刺激によって活性化されるが、その機能制御機構には未だ不明な点が多い。

本研究では、まず細菌感染時におけるIRF3の制御機構について解析した。細菌感染時には自然免疫受容体下流でIRF3がリン酸化を受け、活性化されることによってI型IFN遺伝子の誘導が惹起されるが、そのレベルはウイルス感染時と比較すると著しく低いことが知られており、その理由は不明であった。そこで、細菌感染時に誘導されるI型IFNが、自然免疫受容体によってどのように制御されているか解析した。細胞内寄生細菌の一種であるリステリア菌（*Listeria monocytogenes*）を用いて、感染時に活性化されることが知られているToll様受容体（Toll-like receptors: TLRs）、c-GAS（cyclic GMP-AMP synthase）、NOD様受容体（NOD-like receptors: NLRs）の下流シグナルの活性化に必須なアダプター分子の欠損細胞でのI型IFNの誘導を解析した結果、TLRsシグナルのアダプター分子であるMyD88（myeloid differentiation primary response gene 88）を欠損した細胞では野生型の細胞と比較し、リステリア菌感染によるI型IFNの誘導が顕著に増強することを明らかにした。リステリア菌感染時のI型IFNの誘導は、c-GASシグナルの下流でIRF3を介して誘導されることから、TLRs-MyD88シグナルがc-GAS下流のシグナルに与える影響を解析したところ、TLR-MyD88シグナルによってIRF3の活性化の指標であるリン酸化が減弱し、I型IFNの遺伝子誘導が抑制されることが明らかとなった。さらに、IRF3の活性化の抑制機構を解析した結果、TLR-MyD88経路によるシグナルが、脱リン酸化酵素であるMKPs(mitogen-activated protein kinase phosphatases)を誘導し、これらがIRF3と結合して脱リン酸化を誘導することによってその活性化を抑制していることを明らかにした。これらの結果と一致し、マウスにリス

テリア菌感染を行ったところ、*Myd88* 遺伝子欠損マウスでは IRF3 依存的な I 型 IFN の誘導が増強し、リステリア菌感染に高感受性を示す *Myd88* 遺伝子欠損マウスにおいて、さらに IRF3 を欠損することで I 型 IFN の誘導が減弱し、この減弱と相関してマウスのリステリア菌感染に対する耐性が著明に増強された。I 型 IFN は細菌の感染防御においてマクロファージの細胞死を誘導するなど、生体に不利に働くことが知られていることから、この MKPs による IRF3- I 型 IFN 遺伝子誘導経路の抑制機構は自然免疫系による抗細菌応答において重要な役割を果たしていることが示唆された。

本研究における解析から、今迄知られていなかった IRF3 の活性化調節に関わる制御分子の存在が見出され、I 型 IFN 誘導の制御メカニズムに関する新たな側面が明らかとなった。これらの研究によって、I 型 IFN が関与する自己免疫疾患などの治療薬開発における分子基盤の確立に繋がることも期待される。