

審査の結果の要旨

氏名 松木 康祐

本研究はI型インターフェロン（IFN）の遺伝子誘導に必須のIRF3（IFN regulatory factor 3）転写因子の制御機構を明らかにするために行われたものであり、以下の結果を得ている。

1. 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。その結果、Toll様受容体（Toll-like receptors: TLRs）のアダプター分子であるMyd88遺伝子欠損細胞でリステリア菌（*Listeria monocytogenes*）、サルモネラ菌（*Salmonella typhimurium*）感染によるI型IFNの遺伝子誘導が著明に増強することを発見し、細菌感染時にはI型IFNの誘導がTLRs-MyD88シグナルによって抑制されることが示唆された。
2. 各パターン認識受容体受容体のリガンドを用いて、細胞室内核酸認識受容体経路によるI型IFN誘導がTLRs-MyD88シグナルによって抑制されるか解析した。その結果、細胞室内核酸認識受容体経路によるI型IFN誘導がTLRシグナルの活性化で顕著に減弱した。一方で炎症性サイトカインであるIL-6の誘導は減弱せずに亢進していた。この結果から、TLRシグナルによって細胞室内核酸認識受容体によって誘導されるI型IFNが特異的に抑制されていることが明らかとなった。
3. TLRシグナルがどのようなメカニズムでI型IFNを抑制するかを解析した。その結果、細胞室内核酸認識受容体によって誘導されるIRF3の活性化がTLRシグナルの活性化で減弱することが明らかとなった。一方でIRF3のリン酸化を行うキナーゼであるTBK 1の活性化は、TLRシグナルの活性化で減弱しなかった。

この結果から、TLRシグナルによってIRF3の活性化が特異的に抑制されることでI型IFN誘導が抑制されていることが示唆された。

4. TLRシグナルによるIRF3の活性化抑制のメカニズムを解析した。その結果、TLRシグナルによってTBK1-IRF3の複合体が増加することが明らかとなった。さらに、脱リン酸化酵素MKP (mitogen-activated protein kinase phosphatase) ファミリーが刺激依存的にTBK1-IRF3と結合し三量体を形成していることが明らかとなった。また、293T細胞を用いてTBK1、IRF3、MKPを共発現させ解析したところ、TBK1によるIRF3のリン酸化がMKPとの共発現で減弱した。これらの結果から、MKPが刺激依存的にTBK1-IRF3と結合し三量体を形成し、TBK1とIRF3の解離を阻害することでIRF3の活性化を抑制していることが示唆された。
5. TLRシグナルによるI型IFN誘導抑制について、生体レベルでの重要性を明らかにするため、*Myd88*遺伝子欠損マウス、*Myd88/Irf3*遺伝子欠損マウスにリステリア菌感染を行い解析した。その結果、I型IFNの遺伝子誘導の減少と相関して*Myd88/Irf3*遺伝子欠損マウスでは病態が改善した。

以上、本論文によってこれまで知られていなかったIRF3の活性化調節に関わる制御機構・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。一連の結果は、I型IFNが関与する自己免疫疾患や病原体感染などの病態解明や治療薬開発に対して新しい分子基盤を供するものである。以上の理由から、学位の授与に値するものと考えられる。