

## 論文内容の要旨

論文題目 ウイルス感染による  $IFN-\alpha/\beta$  遺伝子発現増幅系の  
の遺伝学的解析

指導教官 谷口維紹教授

東京大学大学院医学系研究科

平成11年4月進学

博士課程

病因・病理学専攻

氏名 畑 直樹

感染に対する迅速な応答が生体防御には必須である。近年この複雑性に富む  
応答を制御する遺伝子発現調節の解析が著しく進展している。中でも I 型イン  
ターフェロン (Type I IFN、 $IFN-\alpha/\beta$ ) 遺伝子の発現誘導は自然免疫系の活性  
化に重要な役割を果たすことから、精力的にその制御機構の解析がなされてき  
た。I 型  $IFN$  遺伝子の発現は細胞にウイルスが感染した際に一過的に誘導され  
るため、解析の対象はウイルス感染時の局面が主体であるが、I 型  $IFN$  遺伝子  
の発現はウイルス非感染時においても認められることが報告されている。その  
発現量はウイルス感染時と比べると微量ではあるが、その微量の I 型  $IFN$  を介

した弱いシグナルの生体防御系における重要性が示唆されている。また、それを支持する最近の知見として、ウイルス非感染時に産生される微量な I 型 IFN が I 型 IFN 受容体を介したシグナルのクロストークによって、IFN- $\gamma$  や IL-6 刺激によって伝達されるシグナルを増強することが報告されている。本研究では、ウイルス非感染時に微量に産生される IFN- $\alpha/\beta$  を介した弱いシグナルによって、ウイルス感染時における I 型 IFN 遺伝子の発現誘導が効率的に増幅される機構を明らかにした。私はこれまでにウイルス感染依存的な I 型 IFN 遺伝子の発現誘導には、Interferon regulatory Factor (IRF) と呼ばれる転写因子群 (IRF ファミリー) に属する IRF-3 と IRF-9 が必須であることを見出すとともに、その誘導様式として、IFN- $\alpha/\beta$  シグナルによって活性化される IRF-9 を介した経路が IFN- $\alpha/\beta$  遺伝子それ自身の発現誘導の増強に必要であることを見出してきた (ポジティブフィードバック機構)。一方で、本研究で着目したウイルス非感染時に産生される IFN- $\alpha/\beta$  に関してはウイルス感染時の場合と異なり、IRF-3 及び IRF-9 を介さない経路で制御されていることが明らかとなった。また、ポジティブフィードバック機構を担うエフェクター分子として IRF-9 依存的に誘導される IRF-7 の関与が示唆されていたが、今回 IRF-7 遺伝子欠損マウスを作製してそれを証明した。またこのことは、ウイルス非感染時の弱い IFN- $\alpha/\beta$  シグナルによって IRF-7 の発現を維持することがウイルス感染時の I 型 IFN 遺伝子の発現誘導の増幅に重要であるということをサポートする結果であった。本研究により、ウイルス非感染時に産生される I 型 IFN シグナルを介して、生体はウイルス感染をはじめとした生体防御系において迅速かつ強力な応答ができる環境を細胞レベルで維持していることが明らかとなった。