

## 審査結果の要旨

畑 直樹

本研究は、ウイルス感染時に誘導される *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  遺伝子の発現誘導が、ウイルス非感染時に産生されている微量の *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  を介して増幅されることを遺伝学的な解析をもとにして明らかにし、下記の結果を得た。

1. IRF-3 非依存的に *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  遺伝子の発現誘導を制御する経路には、ISGF-3 によって誘導される IRF-7 が必須であることを *IRF-7* 遺伝子欠損マウスを用いて証明した。
2. ウイルス非感染時に産生されている微量の *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  がウイルス感染時の *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  遺伝子の発現誘導に寄与していることを *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  中和抗体を用いた実験で明らかにした。また微量に産生されている *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  のうち、*IFN- $\beta$*  を介したシグナルがウイルス感染時に誘導される *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  遺伝子の発現誘導に大きく寄与することを示唆する結果を得た。
3. ウイルス感染時に誘導される *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  遺伝子の発現には IRF-3 及び IRF-9 を介した経路が必須であるが、ウイルス非感染時の微量な *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  の発現は IRF-3/IRF-9 非依存的に制御されていることを明らかにした。
4. 脾細胞におけるウイルス感染依存的な *IFN- $\alpha$ / $\beta$*  遺伝子の発現誘導は IRF-3 を介した経路よりも IRF-9 を介した経路が大きく寄与していることを明らかにした。このことから細胞種によっては IRF-9 から IRF-7 を介した経路が重要で

あることが示されたと同時に、これらの細胞群ではウイルス非感染時の弱い IFN- $\alpha$ / $\beta$ シグナルが IRF-7 の発現維持に重要であることが示唆された。この帰結の妥当性は IRF-7 遺伝子欠損脾細胞を用いて証明された。

5. IRF-3 は脾細胞において IFN- $\alpha$ / $\beta$ 遺伝子の発現誘導に殆ど寄与していないことが IRF-3 欠損脾細胞を用いた結果から示されたが（前述）、IFN- $\alpha$ 遺伝子のサブタイプコントロールには脾細胞においても寄与していることを見出した。

以上、本論文は転写因子ファミリーの一つである IRF ファミリーに着目し、ウイルス非感染時に産生される微量な IFN- $\alpha$ / $\beta$ がウイルス感染時に誘導される IFN- $\alpha$ / $\beta$ 遺伝子の発現誘導の増幅に寄与していることを明らかにした。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に対し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示されたと言え、学位の授与に値する研究であると考えられる。