

審査の結果の要旨

氏名 仲矢 丈雄

転写因子 Interferon regulatory factor (IRF) ファミリーは、ウイルス感染によるサイトカイン Interferon- α/β (IFN- α/β) 産生の制御と IFN- α/β 受容体下流のシグナル伝達に重要な役割を担っている。IFN- α/β 受容体の下流では、数百にも及ぶ様々な IFN 誘導遺伝子が誘導され、それらの誘導が細胞の抗ウイルス作用の発揮に極めて重要である。しかしながら、ウイルス感染による IFN 誘導遺伝子群の転写誘導の分子機構に関しては、IFN- α/β 受容体下流の経路以外についてはよく知られていなかった。本研究では、それらの問題を明らかにすべく IRF 等の遺伝子欠損細胞を用いて、ウイルス感染時の IRF による IFN 誘導遺伝子の転写誘導制御の分子機構について解析を行った。さらに IRF-3 の有する抗ウイルス作用の評価を行い下記の結果を得ている。

1. IRF-3 欠損、IRF-9 欠損、または IRF-3/9 両遺伝子欠損などのマウス胎仔線維芽細胞における、ウイルス感染時の IFN 誘導遺伝子群 mRNA 誘導を Northern blotting 法により解析した。そして、IRF-3、ISGF3 (IRF-9)を介する経路が、単にウイルス感染による IFN- α/β の転写誘導のみならず、ウイルス感染による幅広い IFN 誘導遺伝子群の誘導を制御していることを明らかにした。そして、IFN 誘導遺伝子には、ウイルス感染時に、完全に IFN- α/β 受容体→ISGF3(IRF-9)のシグナルのみに依存して誘導されるものと、そのシグナルのみならず IRF-3 の直接誘導経路によっても誘導されるものが存在することを明らかにした。
2. ウイルス感染による IFN 誘導遺伝子の誘導は、IRF-3 と ISGF3 (IRF-9)の

両方が欠損していると完全に抑制されることを示した。この事実に基づき、ウイルス感染時にどの IRF に依存して転写誘導されるかに基づいて、IFN 誘導遺伝子を 4 つのグループ、すなわち、ISGF3 のみに依存して誘導されるグループ (OAS、PKR)、ISGF3 と IRF-3 の両因子に誘導されるグループ (ISG15、ISG54、GBP、IP-10)、IRF-3 と IRF-7 の両因子に誘導されるグループ (IFN- β)、IRF-7 のみに誘導されるグループ (IFN- α)、に分類できることを明らかにした。

3. IRF-3 は IFN 産生に重要であるばかりでなく、IFN- α/β 受容体→ISGF3 という経路を介さずウイルス感染時に IFN 誘導遺伝子の一部を直接誘導する能力を有する。このように、IRF-3 は IFN 誘導遺伝子のウイルス感染による誘導に要となる因子であるので、IRF-3 の細胞における抗ウイルス作用について評価を行った。そして、IRF-3 がウイルス感染に対する細胞の抗ウイルス状態の誘導に重要であることを、野生型と IRF-3 欠損の MEF を用いた VSV 力価の測定と EMCV 感染による CPE assay によって明らかにした。また、IRF-3 の直接の遺伝子誘導経路がウイルスの増殖抑制に効いていることを示唆する結果を得た。

以上、本論文はウイルス感染による IFN 誘導遺伝子の転写誘導が、IRF ファミリーによってどのような制御を受けているかについて体系的に明らかにした。本研究はこれまで未知であった、ウイルス感染に対する生体防御の分子機構解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。