

# 論文内容の要旨

## 論文題目

IRF ファミリー転写因子による Toll 様受容体シグナル伝達経路の調節機構

## 副題

IRF-4 による負の制御

指導教官 谷口維紹教授

東京大学医学系研究科 平成 14 年 4 月進学

医学博士課程 病因病理学専攻

氏名 根岸英雄

Toll 様受容体 (toll-like receptor : TLR) を介するシグナルの活性化は自然免疫系と適応免疫系の連携において重要な役割を担っており、そのほとんどは myeloid differentiation factor 88 (MyD88) と呼ばれるアダプター分子を介してシグナルを伝達することが知られている。MyD88 には様々なアダプター分子や転写因子が会合し、その下流の遺伝子誘導が複雑に調節されていると考えられる。MyD88 に結合する IFN regulatory factor (IRF) ファミリー転写因子としては IRF-5 と IRF-7 が知られており、それぞれ TLR 下流の炎症性サイトカイン、I 型 IFN 誘導に重要な役割を果たすことが報告されている。

今回私は、TLR を介するシグナル伝達系における IRF ファミリー転写因子の役割をさらに解析した。その結果、今までに知られている IRF-5、IRF-7 に加え、IRF-4 が MyD88 と結合し、TLR 下流のシグナルを負に制御していることが示された。IRF-4 は MyD88 の IRF-5 結合領域に結合することで、競合的に IRF-5 と MyD88 の結合を阻害し、IRF-5 の活性化を阻害するが、IRF-7 に対しては全く影響を与えなかった。この結果と一致し、IRF-4 欠損マウス由来の腹腔マクロファージでは TLR リガンド刺激に際して炎症性サイトカイン産生の顕著な増大がみられた。一方、同刺激に対する形質細胞様樹状細胞(plasmacytoid dendritic cell;pDC)における IRF-7 依存性の I 型 IFN 産生は正常であった。さらに IRF-4 をマクロファージ系細胞株に過剰発現させたところ TLR リガンド刺激時の炎症性サイトカイン産生が抑制された。また、IRF-4 欠損マウスは野生型マウスと比べて TLR リガンド刺激によるショックに対する感受性が高く、血中炎症性サイトカイン産生の増大を示し早期に死亡したことから、実際に生体内においても IRF-4 が TLR シグナルを負に制御していることが示された。

本研究により、IRF-4 による MyD88 依存的なシグナル経路の負の調節機構の存在が示された。