

## 審査結果の要旨

氏名 根岸 英雄

本研究では病原体に特異的なパターンを認識し、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う Toll 様受容体 (toll-like receptor : TLR) 下流における IFN regulatory factor (IRF) ファミリー転写因子の役割を特に IRF-4 に着目し解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

- 1、FRET (fluorescence resonance energy transfer) 解析および免疫沈降による解析から、IRF-4 は TLR 下流のアダプター分子である MyD88 結合することが分かり、この結合は TLR 下流で炎症性サイトカイン産生に重要な役割を果たす転写因子である IRF-5 と MyD88 の結合に阻害的に働くことが示唆された。
- 2、IRF 結合配列の繰り返しを持つレポーターを用いた解析から、IRF-4 は IRF-5、MyD88、TNF-receptor-associated kinase 6 (TRAF6) の共発現によるレポーターの活性化を抑制することが分かり、さらに IRF-4 は非メチル化合成オリゴヌクレオチド (ODN1668) 刺激による IRF-5 の核移行を阻害したことから、IRF-4 が MyD88 下流における IRF-5 の活性化に対して抑制的に働くことが示唆された。
- 3、IRF-4 欠損細胞においては ODN1668、リポ多糖 (LPS)、一本鎖 RNA、peptidoglycan (PGN) で刺激した際の炎症性サイトカイン産生に増強がみられ、一方で IRF-4 を過剰発現した細胞においては ODN1668 で刺激した際の炎症性サイトカイン産生に減弱がみられたことから、IRF-4 は TLR 下流の炎症性サイトカイン産生を負に制御することが示唆された。
- 4、IRF-4 欠損マウスを用い、ODN1668 投与によるショックの実験を行ったところ、IRF-4 欠損マウスは野生型マウスと比べて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、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唆された。

以上、本論文は 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を明らかにし、これまで全く未知であった TLR 下流における IRF-4 の役割を明らかにした。本研究は病原体に対する宿主免疫応答への理解を深めるための分子基盤として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。