

審査の結果の要旨

氏名 塚田 訓久

本研究は哺乳類の自然免疫システムにおいてウイルス関連の抗原認識に重要な役割を果たすToll-like Receptor 7 (TLR7) の機能の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスマクロファージ系細胞株であるRAW264.7細胞をTLR7の人工的リガンドであるR848で刺激することにより、TLRを介する代表的な細胞内情報伝達経路であるMyD88依存性経路の活性化を介して炎症性ケモカインであるMIP-1 β が産生されることが確認された。
2. RAW264.7細胞に対して0.1 μ M R848による繰り返し刺激を加えると、18時間の1次刺激を行うことにより2次刺激に対するMIP-1 β の産生が低下する、いわゆるトレランス現象が生ずることが確認された。
Western Blot法により検討したところ、トレランスを生じた細胞ではMyD88依存性経路のうちMAPK、NF- κ B、IRAK-1の活性化が抑制されていることが確認され、トレランスにはこの経路のうちIRAK-1あるいはそれより上位のレベルでの抑制が関与していることが示された。
3. 本研究開始後にTLR7の生理的リガンドであることが明らかとなったsingle-strand RNAの刺激によっても同様のトレランスが生ずるかを検討するため、TLR7を刺激することが2004年に報告されたhuman immunodeficiency virus (HIV) 由来の20塩基のsingle-strand RNAを合成して同様に繰り返し刺激の実験を行ったところ、このRNAによる繰り返し刺激によっても、R848の場合と同様に細胞にトレランスが誘導されることが確認された。
4. このトレランスの持続時間を明らかにするため、1次刺激の時間を1時間とし、1次刺激から2次刺激までの時間を変化させてトレランスの有無を検討したところ、従来の1次刺激法と同様のトレランスは、1次刺激の18時間後からみられ、48時間後まで持続することが示された。

以上、本論文はToll-like receptor 7の人工的リガンドであるR848ならびに生理的リガンドであるsingle-strand RNAの繰り返し刺激によって生ずるマクロファージトレランスの存在を明らかにし、トレランスの生ずる機序を解析するとともに、これまで知られていなかったトレランスの持続時間を明らかにした。本研究により得られた知見は、ウイルス感染症における自然免疫システムの機能の解明およびウイルス感染症のより有効な治療法の開発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。