

# 論文の内容の要旨

論文題目 III型インターフェロン(IFN- $\lambda$ , IL-28)誘導機構の解析

指導教員 谷口 維紹 教授

東京大学医学系研究科

平成18年4月入(進)学

医学博士課程

病因・病理学専攻

宮島 倫生

インターフェロン (Interferon; IFN) は、細胞に抗ウイルス応答を誘導するサイトカインの総称である。IFN は I 型と II 型に大別され、それらの遺伝子発現誘導機構や受容体を介するシグナル伝達機構については長年に亘り詳細な解析が進められてきたが、近年、抗ウイルス作用を示す新たなサイトカインが発見され、III型 IFN と命名された。III型 IFN は I 型 IFN や II 型 IFN とは全く異なる構造を持ち、独自の受容体を介してシグナルを伝達することなどが判明している。III型 IFN 受容体は主に上皮組織や上皮細胞に発現しており、I 型 IFN と類似のシグナル伝達機構を介して IFN 誘導遺伝子を誘導することで抗ウイルス応答など I 型 IFN と同様の役割を発揮することが報告されている。

このように、III型 IFN シグナルを受容する細胞種やシグナル伝達機構、I 型 IFN と共通の役割などが明らかにされている一方で、III型 IFN の遺伝子発現制御機構やIII型 IFN に特異的な生理的役割については不明な点が多い。そこで本研究ではウイルス感染時や定常状態でのIII型 IFN 産生細胞の同定及びその遺伝子発現制御機構を解明し、新規機能についての知見を得るべく解析を行うこととした。

I 型 IFN はウイルス感染時に種々の細胞において産生される。そこでまず、種々の細胞に対してウイルス感染実験および核酸刺激実験を行ったところ、I 型 IFN はいずれの細胞からも産生されたのに対し、III 型 IFN は主に形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cells; pDC) から産生されること、すなわち細胞種特異的に産生されることが明らかになった。

I 型 IFN の遺伝子発現誘導には IFN regulatory factor (IRF) ファミリー転写因子のうち IRF1、IRF3、IRF5、IRF7 が重要な役割を果たすことが知られている。さらに、pDC による I 型 IFN の産生には IRF7 や I 型 IFN 受容体構成分子 IFNAR1 (IFN- $\alpha$  receptor 1) が必要であり、IRF3 は必要でないことが明らかにされている。そこで次に、これらの遺伝子欠損マウス由来の pDC を用いて III 型 IFN 産生機構を解析したところ、IRF7、IFNAR1 が必要であり IRF3 は必要ではなかったことから、I 型 IFN 発現機構と同様の機構であることが明らかになった。更に一連の解析から、その遺伝子発現誘導は IRF7 によるプロモーターの直接的な活性化によって担われていることが示唆された。

一方で、ウイルス非感染時の定常状態における III 型 IFN の遺伝子発現を脾臓、皮膚、心臓、腎臓、精巣、肝臓、脳、肺、胃、小腸、大腸、虫垂の各臓器で検討したところ、III 型 IFN が精巣で恒常的に発現していることが見いだされた。III 型 IFN は無刺激状態の精細管や精細胞の培養上清、精巣上体液から検出されたことから、精細胞によって恒常的に産生されて精液中に分泌されていることが示唆された。

さらにこの III 型 IFN の恒常的な発現を、IRF1、IRF3、IRF5、IRF7 および IFNAR1 の各種遺伝子欠損マウスにおいて検討したところ、これらの遺伝子欠損マウスでも正常な産生が認められたことから、精巣における恒常的な産生機構は、ウイルス感染時の pDC における III 型 IFN 産生機構や既知の I 型 IFN 産生機構とは異なった機構であることが示唆された。

以上の解析により、ウイルス感染時、非感染時におけるⅢ型 IFN 産生細胞および遺伝子誘導機構の一端が明らかとなった。Ⅰ型 IFN が様々な細胞から産生されて全身で作用するのに対し、Ⅲ型 IFN は特定の細胞群から産生されて局所で作用するサイトカインであることが示唆されたことから、本研究は IFN ファミリーによる免疫系の協調的な制御機構という枠組みにおいて、「全身性免疫を司るⅠ型 IFN と局所免疫を司るⅢ型 IFN」という新たな概念を提唱するものである。

一方でⅢ型 IFN は C 型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus; HCV) 感染の治療薬として臨床試験が行われていることや、遺伝子の低発現性を示す一塩基変異多型 (Single nucleotide polymorphisms; SNPs) と現行の HCV 感染症の治療法であるポリエチレングリコールを付加した IFN- $\alpha$  (pegylated IFN- $\alpha$ ; PEG-IFN- $\alpha$ ) とリバビリンの併用療法の低効果性との相関があるという相次ぐ報告により、Ⅲ型 IFN と HCV 治療との関わりが注視されるようになってきた。本研究はこのようなⅢ型 IFN が関与する疾患やⅢ型 IFN の臨床応用に対する分子基盤をも供するものと考えられる。