

審査の結果の要旨

氏名 呂 言

本研究ではTLR経路及び細胞質内核酸認識受容体経路に着目し、様々なPAMPsの混合である病原体に対する免疫応答の機構を理解するため、両経路の相互の関係について解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. TLR経路と細胞質内核酸認識受容体経路の下流で誘導される遺伝子に差異があるか否かを明らかにするため、両経路の下流で誘導される代表的な遺伝子の誘導レベルを比較した結果、マクロファージ及び樹状細胞において、TLR経路はIL-12p40の誘導に、細胞質内核酸認識受容体経路はI型IFNの誘導に強く関与し、一方でIL-6やTNF α はどちらの経路からも同程度に誘導されることが明らかとなった。

2. 両経路が共通の転写因子を活性化するにもかかわらず下流で誘導される遺伝子パターンに大きな違いが存在する理由を調べた結果、この二つの受容体群によって下流シグナルが同時に活性化される際、TLR下流シグナルにより細胞質内核酸認識受容体を介したI型IFNの誘導が選択的に抑制され、一方で細胞質内核酸認識受容体を介して誘導されるI型IFNはTLRsを介したIL-12p40の誘導を選択的に抑制することが明らかとなり、細胞質内核酸認識受容体とTLRsが相互にそれぞれ下流の遺伝子発現を標的遺伝子特異的に負に制御することが示された。

3. IRF3欠損マクロファージでは細胞質内核酸認識受容体下流で誘導されるIL-12p40が顕著に増強されたことから、IL-12p40の誘導抑制にIRF3が関与しており、このIRF3による抑制機構がTLR経路と細胞質内核酸認識受容体経路下流のIL-12p40誘導のレベルを制御する一因であることが示唆された。

以上、本論文は TLR 経路と細胞質内核酸認識受容体経路が異なる遺伝子の誘導に重要であり、相互に干渉しあう機構を有する、という今までに知られていない新しい「自然免疫受容体シグナルの相互干渉」ともいえるメカニズムが明らかとなった。本研究で得られた一連の新知見は、細胞質内核酸認識受容体及び TLRs の両経路が同時に活性化される際の、免疫応答制御機構の一端を解明しただけでなく、抗ウイルス薬をはじめ、免疫応答のバランスが崩れることによって生じるアレルギー、自己免疫疾患などの治療薬の開発に分子基盤を提供し得るものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。