

論文審査の結果の要旨

氏名 山内 俊平

本論文は5つの Chapter からなる。Chapter 1 は Introduction であり免疫系の概説および本論文で解析した NF- κ B シグナル、核 I κ B についてこれまでの知見が述べられている。Chapter 2 での Materials and methods に続き、Chapter 3 の Results にて本研究にて明らかにした I κ B η の機能解析の結果が、Chapter 4 の Discussion では結果をふまえた上で、NF- κ B シグナルにおける I κ B η の意義および既存の I κ B との差異について考察が記されており、最後に Chapter 5 にて Conclusion が述べられている。

申請者の所属する研究室では抗原提示細胞群に着目し、免疫系におけるサイトカイン産生およびサイトカインシグナル伝達機構などの免疫制御機構の解析を進めている。申請者は抗原提示細胞などに発現する新規の I κ B ファミリー分子である I κ B η を見だし、Toll-like receptor (TLR) 下流での炎症性サイトカイン産生において中心的な役割を果たす NF- κ B の転写活性制御機構との関わりについて、詳細に解析している。

本論文では、自然免疫における炎症性サイトカイン産生の制御機構を明らかにすることを目的として、TLR の下流におけるシグナル伝達機構について解析している。自然免疫を司るマクロファージや樹状細胞には種々の TLR が発現しており、これらの受容体による病原体成分の認識により、様々な炎症性サイトカインの発現が誘導される。TLR の下流で機能する主要なシグナル分子である NF- κ B は、炎症応答に関わる数多くの遺伝子の発現制御に深く関わっており、NF- κ B 活性制御の分子機構を理解することは自然免疫応答を理解する上で非常に重要である。NF- κ B はいくつかの I κ B ファミリー分子によってその活性が正又は負に制御されていることが知られており、特に核内においては核 I κ B と呼ばれる分子群によってその転写活性が制御されている。申請者は、マイクロアレイ法を用いた網羅的遺伝子発現解析の結果、新規の I κ B 分子を見いだしている。この分子は特徴的な ankyrin repeat を持ち既存の I κ B ファミリー分子と構造的に類似するが、機能などについては不明であったため、この分子を I κ B η と命名しさらに解析を進めた。I κ B η は、既知の I κ B ファミリー分子と異なり、TLR 刺激による発現誘導を受けず恒常的にマクロファージに発現していた。さらに、I κ B η は核に局在することから、核 I κ B 分子として機能する可能性が考えられた。そこでさらなる生化学的、分子生物学的な解析を行った結果、I κ B η は NF- κ B の転写活性を正に制御することで、様々な炎症性サイトカインの発現を促進することを明らかにして

いる。NF- κ B により発現が制御される遺伝子群は、その発現パターンから少なくとも二つのグループ、すなわち TNF α に代表される刺激に対して非常に早い応答を示す初期応答遺伝子群と、IL-6 のように刺激に対して徐々に発現が誘導される二次応答遺伝子群に分類される。既知の核 I κ B は初期および二次応答遺伝子いずれかの発現制御に関わるが、I κ B η はいずれの遺伝子応答にも関与することを明らかにしている。また TLR の下流では、MyD88、および TRIF を介した二つのシグナル経路により NF- κ B を活性化するが、様々な TLR 刺激に対する I κ B η の機能を解析した結果、I κ B η は TRIF を介したシグナル経路にて NF- κ B の転写活性を正に制御することが明らかにしている。本研究は、新規の核 I κ B 分子として I κ B η を同定し、それが NF- κ B の転写活性を正に制御してサイトカイン産生を調節するという新たな免疫制御機構の存在を明らかにしており、自然免疫研究の進展に寄与することが大いに期待される。

なお、本論文 Chapter 3 は伊藤寛明、宮島篤との共同研究であるが、申請者が主体となって実験および考察を行った物であり、申請者の寄与が十分であると判断する。よって、博士（理学）の学位を授与できると認める。