

審査の結果の要旨

氏名：中島 啓

本研究はウイルス感染時の I 型インターフェロン (IFN) 誘導に必須の転写因子であることが知られている転写因子 IRF3 (Interferone regulatory factor3) の新たな生理的機能を解明することを目的とし、IRF3 欠損マウスを中心に据えて解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. IRF3 が DNA 損傷によるアポトーシス誘導に関与するかについて、IRF3 欠損マウス由来のプライマリーな細胞 (マウス胎児繊維芽細胞 : MEF) を用いて解析したところ、IRF3 欠損 MEF では野生型 MEF と比較して DNA 損傷による細胞のアポトーシス誘導が顕著に抑制されたが、この減弱は IRF3 欠損 MEF にレトロウイルスで IRF3 蛋白を発現しても、正常に戻らないことを発見した。そのため、IRF3 欠損マウスの作製工程を解析し直したところ、IRF3 欠損マウスは作製当時に単離されていなかった隣接遺伝子、Bcl2L12 をも欠損したマウス (*Irf3^{-/-}Bcl2l12^{-/-}* マウス) であることを発見した。

2. Bcl2L12 及び IRF3 のアポトーシス機能解明のため、*Irf3^{-/-}Bcl2l12^{-/-}* MEF にレトロウイルスで IRF3 もしくは Bcl2L12 を発現させた細胞を用いて解析を行った結果、DNA 損傷による細胞のアポトーシス誘導には IRF3 ではなく Bcl2L12 が必須の役割を担っている事を新たに明らかにした。一方でウイルス感染や核酸刺激に伴う I 型 IFN 誘導にはこれまでの報告の通り IRF3 が必須であり、Bcl2L12 は関与していないことも確認した。

3. ウイルス感染時の適応免疫応答制御に IRF3 が関与するかについて、IRF3 欠損マウス由来の抗原提示細胞を用いた解析から、ウイルス感染に伴い、Th1/Th17 細胞分化に重要な遺伝子であるインターロイキン (interleukin : IL) -12p40 の発現誘導が野生型細胞と比較して IRF3 欠損細胞では顕著に増強されている事を見出した。

4. IL-12p40 プロモーターには IRF ファミリー転写因子の結合配列である ISRE (IFN-stimulated response element) が存在したことから、IRF3 が IL-12p40 のプロモーターに直接結合するかをクロマチン免疫沈降法で検討したところ、ウイルス感染や RIG-I 様受容体 (RLR) 刺激特異的に IRF3 が IL-12p40 プロモーターに結合する事を明らかにした。さらに、この IRF3 の結合によって、IL-12p40 の発現誘導に必須の転写因子 IRF5 のプロモーターへの結合が阻害され、転写の抑制が引き起こされることを見出した。

5. IRF3 による IL-12p40 の誘導抑制について、生体レベルでの重要性を明らかにするため、IRF3 欠損マウスにウイルス感染を行い、T 細胞応答を調べた結果、IRF3 欠損マウスは野生型マウスに比べ、Th1 応答が増強している事が分かった。これらの結果は RLR 刺激で活性化した IRF3 が IL-12p40 遺伝子の発現を抑制し、適応免疫応答の制御を担っている事を示唆している。

6. さらにウイルス感染などの RLR 刺激で活性化した IRF3 は細菌感染など Toll 様受容体刺激に伴って誘導される IL-12p40 の発現をも抑制する事を明らかにし、実際にウイルス感染した状態では、IRF3 依存的に細菌感染に伴い誘導される Th1/Th17 応答が抑制され、その後の細菌による二次感染の感受性が顕著に増大することも明らかとした。

以上、本論文は IRF3 の生体防御における新しい役割を明らかとした。すなわち、IRF3 は DNA 損傷時のアポトーシス誘導には関与しないが、一方で、ウイルス感染時には自然免疫応答のみならず、適応免疫応答においても重要な役割を担っている事を明らかとした。一連の結果はウイルス感染による自己免疫疾患や重感染による病態増悪の分子機構の解明に新しい知見を提供するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。