

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 大澤 朋子

本研究は、これまで明確にされていなかった Toll 様受容体 3 (TLR3) の抗ウイルス応答における役割を明らかにするため、TLR3 トランスジェニック (Tg) マウスおよび I 型 IFN 受容体遺伝子欠損 (IFNAR1) /TLR3 Tg マウスを用いて抗ウイルス応答機序の解析を試みたものであり、以下の結果を得ている。

1. TLR3 Tg、野生型および TLR3 欠損マウスに対する脳心筋炎ウイルス (EMCV) およびコクサッキーウイルス B (CVB) 感染実験を行った結果、TLR3 Tg マウスでは抵抗性を、TLR3 欠損マウスでは感受性を示した。これらの結果から、EMCV および CVB 感染に対して TLR3 依存性の抗ウイルス応答機構の存在が示唆された。
2. 上記抗ウイルス応答機序の解析のため、CVB 感染時の TLR3 Tg マウスの心臓および Poly (I:C) 刺激時の腹腔内マクロファージを用いた RT-PCR 法を行ったところ、TLR3 による抗ウイルス応答で重要とされていた I 型 IFN の産生増強は認められなかった。さらに、I 型 IFN の影響を排除した IFNAR1 欠損/TLR3 Tg マウスは CVB 感染に抵抗性を示した。これらの結果から、TLR3 の抗ウイルス応答における I 型 IFN 非依存性の機構の寄与が示された。
3. I 型 IFN 以外で抗ウイルス応答に寄与する遺伝子群の探索として、IFNAR1 欠損/TLR3 Tg マウス肝臓を用いたマイクロアレイ解析を行ったところ、炎症性サイトカイン、ケモカインに加え、抗ウイルス作用をもつ II 型 IFN の誘導が顕著に増強されていた。そこで、CVB 感染防御における II 型 IFN の重要性を検討するため、IFNAR1 欠損/TLR3 Tg マウスに CVB 感染と同時に II 型 IFN の中和抗体接種を行ったところ、高いウイルス感受性を示した。これらの結果から、CVB 感染防御において TLR3 下流の II 型 IFN が重要な役割を果たしていることが示された。
4. II 型 IFN の産生機序を解析するため、TLR3 Tg マウスの心臓および、IFNAR1 欠損/TLR3 Tg マウスの肝臓を用いた免疫染色を行った結果、CD11b⁺細胞の顕著な集簇が認められた。さらに、感染後の心臓または肝臓から単離した CD11b⁺細胞を用いた RT-PCR 法により、II 型 IFN mRNA の顕著な誘導増強が認められた。また、3 のマイクロアレイ解析の結果、CCL5 を初めとしたケモカインの顕著な誘導がみられたことから、感染局所に集簇した CD11b⁺細胞はケモカインの遊走作用によるものであることが示唆された。これらの結果から、CVB 感染防御に重要である II 型 IFN は、TLR3 シグナルにより誘導されたケモカインの遊走作用により集簇した CD11b⁺細胞によって主に産生されていることが示された。

以上、本論文は TLR3 Tg マウスを用いた CVB 感染に対する応答機序の解析から、I 型 IFN 非依存性の、II 型 IFN によるウイルス応答機構の存在を明らかにした。本研究は、TLR3 欠損マウスを用いた実験では解明に至らなかった TLR3 の抗ウイルス応答に果たす役割の一端を明らかにし、自然免疫系の理解に新たな展開をもたらしたものと考えられ、学位の授与に値する。