

## 審査の結果の要旨

氏名 岡崎 朋彦

高等哺乳動物は、ウイルスの感染の初期においては自然免疫系を用い、後期においては獲得免疫系を用いてウイルスに対抗する。自然免疫応答の中でも特に中心的な役割を担うのが、液性因子 I 型インターフェロン (IFN) を介した応答である。IFN は細胞にウイルス複製を制限する活性を与え、“抗ウイルス状態”へと導く。この IFN 応答は抗ウイルスの生体防御に必須であることが示されているものの、その制御機構にはまだ未解明な点が多く残されている。また、抗ウイルスの生体防御には、IFN 産生とは別に感染細胞が細胞死を誘導する機構が知られている。これは、感染細胞を取り除くことで感染拡大を抑制できるからであると考えられている。しかしながら、ウイルス感染がいかなるメカニズムで細胞死を誘導するのかは分かっていない。そこで本研究では、ウイルス感染による IFN 産生と細胞死の誘導機構の解明を目的とした。

第一章では、ウイルス感染による IFN- $\beta$  の転写誘導機構の解析を行った。MAPK の p38/JNK 経路の活性化が IFN- $\beta$  産生に必須であることがこれまで示されているにも関わらず、ウイルス感染時にいかにして p38/JNK 経路が活性化するかについては分かっていなかった。本研究では、ウイルス RNA センサーである RIG-I 様受容体 (RLR) が関与することを見出し、更にその下流として MAP3K の ASK1 が p38/JNK 経路の活性化に重要であることが明らかになった。実際、ASK1 欠損細胞を用いた実験により、ASK1 がウイルス感染による IFN- $\beta$  の転写誘導やウイルス防御に必須の役割を果たすことが判明した。従って、ウイルス感染による MAPK の活性化経路が明らかになり、IFN- $\beta$  の転写制御機構の重要なメカニズムの一端が明らかになった。

第二章では、ウイルス感染による細胞死誘導機構の解析を行った。ウイルス感染によって ASK1 が活性化することが判明したことと、ASK1 が様々なストレスによる細胞死を仲介するという先行研究より、ウイルス感染による細胞死に対する ASK1 の関与を検討した。すると、RNA 干渉法により ASK1 がウイルス感染による細胞死にも重要であることが判明した。次に、RNA 干渉法や過剰発現によって ASK1 を介した IFN 産生と細胞死の使い分け機構を検討することで、ASK1 の制御因子 ASK2 がその使い分けに関与することを見出した。組織

において ASK1 とは異なり、ASK2 は上皮組織に選択的に発現していることが知られている。従って、上皮組織においては ASK2 を介した細胞死の誘導が、一方の非上皮組織においては主に IFN 産生によってウイルス感染に対抗している可能性が示唆された。

第三章では、抗ウイルス応答分子 IPS-1 の機能制御機構について解析した。IPS-1 は IFN 産生、そして細胞死の誘導といった多彩な機能を介して抗ウイルス応答に貢献するが、IPS-1 の活性がどのように制御されているのかは分かっていない。本研究では、ASK1/ASK2 を介した IPS-1 の翻訳後修飾に注目し、IPS-1 の新規翻訳後修飾カルボキシル化を見出した。そして、点変異の導入やカルボキシル化の阻害によって、カルボキシル化が IPS-1 の IFN 誘導能と細胞死誘導能を切り替えている可能性が示唆された。

以上のように、申請者は自然免疫において重要な役割を担う IFN 産生と細胞死誘導の新たなメカニズムを解明した。更に、その二つの抗ウイルス機構の使い分け見出し、その分子的詳細を明らかにした。様々なウイルスが抗ウイルス応答分子の働きを抑制することが知られており、ASK1 も IPS-1 もその標的であることが知られている。また、自己核酸によって引き起こされる多くの自己免疫疾患の発症に、過剰な IFN 産生が原因となっていることも判明している。この為、本研究の成果はウイルス感染や自己免疫疾患に対する新たなターゲットを提案し、実際に薬剤を創成する上で医学・薬学・工学分野に貢献するものである。

また、RNAi の臨床応用には核酸導入に伴う IFN 応答や細胞死の抑制が課題となっている。従って、本研究は RNAi 技術開発や医療分野に貢献できると考えられる。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。