

論文内容の要旨

申請者氏名 笹井 美和

生体においてウイルス感染が起こると、生体は炎症性サイトカインの産生など多くの免疫機構の活性化を促すと共に、I 型インターフェロンを産生しウイルスの増殖を抑制する。I 型インターフェロン産生を誘導する経路は、Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) を介した膜レセプターからのシグナル伝達経路と、細胞質内受容体からのシグナル伝達経路に大別される。しかし、これらのアダプター分子から転写因子までを繋ぐ分子機構に関しては未知である。

本研究では、当研究室で単離された新規アダプター分子 TICAM-2 が TLR4 を介した IFN-beta 産生経路のアダプター分子であると考え、詳細な解析を行った。その結果、TLR4 を介した IFN-beta 産生は、TICAM-2 を介して TICAM-1 へとシグナルが伝えられ、IFN-beta の転写に重要な役割を果たす転写因子 IRF-3 の活性化を引き起こすことにより誘導されている機構を明らかにした。また、TICAM-1 と TBK1 とを繋ぐ中間分子を探索し、新に NAP1 を同定した。NAP1 は TICAM-1 と複合体を形成し、NAP1 ノックダウン細胞では TICAM-1 からの IFN-beta 産生が低下することから、NAP1 は TLR3/TLR4-TICAM-1 を介した IFN-beta 産生に寄与していることを明確にした。

感染ウイルス核酸の認知は細胞質で検知される。RSV 感染による IFN-beta 産生経路を探索した結果、TLR3/4 を介したシグナル伝達機構に関与する分子として見出した NAP1 が細胞質内二重鎖 RNA 認識による IFN-beta 産生経路にも関与していることを見出し、詳細な解析を行った。その結果、NAP1 は RIG-I、MDA5、およびこれらの下流分子である IPS-1 を介した IFN-beta 産生に関与していることを明らかにした。これらの結果から、NAP1 は TLR3 および TLR4 を介した IFN-beta 産生経路のみならず、RIG-I や MDA5 を介したウイルス感染時の IFN-beta 産生経路も仲介する、IFN-beta 産生のシグナル経路の集約に寄与する重要な分子であることが示唆された。

さらに、酵母 Two-hybrid 法により、TICAM-1 に結合する分子の探索を行った結果、TRAF2 を見出した。TRAF2 は TICAM-1 をユビキチン化する事が明らかとなり、TRAF2 による TICAM-1 のユビキチン化は、TLR3 を介した MAP キナーゼの活性化に重要な役割を果たしている可能性が示された。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 笹井 美和

感染症に対する生体防御反応の解明は、SARS や鳥型インフルエンザ等の新興性ウイルス蔓延の危機に曝されている人類にとって、急務である。生体においてウイルス感染が起こると、生体は炎症性サイトカインの産生など多くの免疫機構の活性化を促すと共に、I 型インターフェロンを産生しウイルスの増殖を抑制することは知られているが、それらのアダプター分子から転写因子までを繋ぐ分子機構に関しては未知であり、感染症に対する創薬開発の点においても、その詳細な分子機構の解明は非常に重要である。

本研究では、TLR4 は核酸ではなくグラム陰性桿菌の細胞壁主成分であるリポ多糖を認識し、I 型インターフェロンである IFN-beta の産生を誘導する TLR である TLR4 に注目した。特に所属研究室で独自に単離した新規アダプター分子 TICAM-2 が TLR4 を介して IFN-beta 産生に関わる経路に関して詳細な解析を行った。その結果、TICAM-2 が TLR4 の細胞内領域に結合し、TLR3 のアダプター分子である TICAM-1 と TLR4 の橋渡しを行うことにより TICAM-1 へとシグナルが伝えられ、IFN-beta の転写に重要な役割を果たす転写因子 IRF-3 の活性化を引き起こすことにより IFN-beta が誘導されていることを明確にし、TLR4 を介した IFN-beta 産生のシグナル伝達の根幹となる分子機構を解明した。さらに、その経路に存在する分子として NAP1 を同定し、機能解析により NAP1 は TLR3/TLR4-TICAM-1 を介した IFN-beta 産生に寄与している事を明確にした。

感染したウイルス核酸の認知は細胞質で検知される。RSV および VSV 感染による IFN-beta 産生経路を探索した結果、NAP1 が細胞質内二重鎖 RNA 認識による IFN-beta 産生経路にも NAP1 が関与することを示した。それらの結果から、NAP1 は TLR3 および TLR4 を介した IFN-beta 産生経路のみならず、RIG-I や MDA5 を介したウイルス感染時の IFN-beta 産生経路も仲介する、IFN-beta 産生のシグナル経路の集約に寄与する重要な分子である事が示唆された。

さらに、TICAM-1 と直接結合し、そのシグナル伝達機構に関与する未知の分子群が存在すると考え、探索した結果、TRAF2 を新に同定することが出来た。TRAF2 は TICAM-1 をユビキチン化する事が明らかとなり、TRAF2 による TICAM-1 のユビキチン化は、TLR3 を介した MAP キナーゼの活性化に重要な役割を果たしている可能性が示された。

以上のように、本論文は、生体が有するウイルス感染に対する防御機構の分子メカニズムの一端を明らかにしたもので、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は、本論文が博士（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。