

論文内容の要旨

申請者氏名 Warunthorn Monwan

自然免疫系は、Toll-Like Receptors (TLRs) や RIG-I-Like Receptors (RLRs)、DNA センサーなどのパターン認識受容体を介してウイルスや細菌等の病原体の構成成分を認識し、I 型インターフェロン (IFN) や炎症性サイトカインの産生を誘導することで病原体を排除する。これら受容体の中でも、RLRs や DNA センサーはウイルス核酸を認識し、最終的には転写因子 IRF3 の活性化とそれに伴う I 型インターフェロン (IFN) の転写を促すことで、抗ウイルス応答を誘導する。本研究では、昆虫から哺乳類まで保存されている分子の中から、感染防御への関与が示唆されている分子を文献検索やホモロジー検索を通して抽出し、その中から核膜孔複合体の構成要素であるヌクレオポリン (Nucleoporin, Nup) タンパク質ファミリーの一つ Nup93 に着目し、ウイルスに対する自然免疫応答についてマウスの細胞を用いて解析を行った。Nup93 を欠損するマウスマクロファージ細胞株 RAW264.7 細胞を独自に樹立し解析した結果、RLR や DNA センサーの合成リガンド刺激に伴う IFN や IFN 誘導性遺伝子の発現が野生型と比較し有意に減少していることを見出した。さらに、Nup93 をマウス骨髄由来マクロファージや胎児線維芽細胞においてノックダウンしたところ、同様に IFN 産生が減弱していた。また、RNA 型ウイルスの一種ニューカッスル病ウイルス感染後の IFN 産生も Nup93 欠損 RAW264.7 細胞で減少していた。これらのことから Nup93 がウイルスに対する IFN 誘導に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに解析を行ったところ、Nup93 欠損細胞では RLR 刺激後の転写因子 IRF3 の核内移行が障害されていた。IRF3 は TBK1 によって細胞質内でリン酸化を受け二量体を形成することで核内へと移行する。そこで IRF3 や TBK1 のリン酸化を調べた結果、いずれも Nup93 欠損細胞で障害されており、Nup93 がこれらシグナル伝達分子の活性化に寄与していることが示唆された。さらに、Nup93 は TBK1 と複合体を形成することが共免疫沈降の実験から明らかとなった。以上のことから、Nup93 がマウス細胞において抗ウイルス自然免疫応答に関与することが示唆された。さらに、Nup93 が IRF3 の細胞質内から核内への移行に加え、TBK1-IRF3 の細胞質内での活性化を制御している可能性が示され、Nup93 が核膜孔での機能に加え、細胞質内においてシグナル伝達分子活性化を制御する新たな機能を有する可能性が示唆された。

やむを得ない事由[図書出版、学術雑誌等への掲載、特許・実用新案出願、個人情報等の保護、その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】

論文審査結果の要旨

申請者氏名 Warunthorn Monwan

ウイルス感染に際し宿主細胞から放出される I 型インターフェロン (IFN) は、ウイルス防御において主要な働きをするサイトカインであり、その発現はウイルス核酸を認識する自然免疫受容体である Toll-like receptors (TLRs)ファミリーや RIG-I-like receptors (RLRs)を介したシグナル伝達経路の活性化により惹起される。一方、慢性的なウイルス感染等による恒常的な IFN の産生が自己免疫疾患の発症に関連していることも示唆されており、生体防御や疾患に点から、ウイルス感染による IFN 産生機構を理解することは重要である。

申請者は、感染防御に役割を果たすと考えられる遺伝子を文献検索やホモロジー検索により抽出し、それらの中から核膜孔複合体の構成要素であるヌクレオポリン (Nucleoporin, Nup) タンパク質ファミリーの一つ Nup93 に着目し、ウイルスに対する自然免疫応答における役割の解析を行った。その結果、申請者が樹立した Nup93 を欠損するマウスマクロファージ細胞株では、ウイルス核酸刺激に対する IFN 産生が減弱しており、ウイルスに対する自然免疫応答における Nup93 の重要性を見出した。さらに解析を行い、Nup93 が IFN 遺伝子発現制御に関わる転写因子 IRF3 の細胞質から核内への移行に必須の役割を果たしていることを見出した。興味深いことに、IRF3 の核内移行に必須であるリン酸化を行う TBK1 と呼ばれるリン酸化酵素の活性化が Nup93 欠損細胞では減少していること、Nup93 が TBK1 と複合体を形成することが見出され、Nup93 が TBK1 と IRF3 の活性化に重要な役割を果たすことが強く示唆された。このことは核膜孔複合体が細胞質-核間の高分子の移動制御に加え、その構成分子である Nup93 が TBK1 を介するシグナル伝達経路活性化のプラットフォームとしての機能も有することを示唆するものであり、興味深い。また、Nup93 が IFN に起因する自己免疫疾患の発症機序の理解や薬剤の標的となることも期待される。

以上のように、本論文はウイルスに対する自然免疫応答の分子機構の一部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

- やむを得ない事由[図書出版, 学術雑誌等への掲載, 特許・実用新案出願, 個人情報等の保護, その他 ()]により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】