

Title	Critical Role of I κ B Kinase α in TLR7/9-Induced Type I IFN Production by Conventional Dendritic Cells
Author(s)	佐々木, 泉
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58138
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【54】

氏名	佐々木 泉
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24376 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学位論文名	Critical Role of I κ B Kinase α in TLR7/9-Induced Type I IFN Production by Conventional Dendritic Cells (IKK α は通常樹状細胞からのTLR7/9シグナルによるI型IFN産生誘導に重要である)
論文審査委員	(主査) 教授 改正 恒康 (副査) 教授 熊ノ郷 淳 教授 竹田 潔

論文内容の要旨

[目的] 樹状細胞(Dendritic Cell;DC)はTLR7やTLR9を介して核酸を認識し、炎症性サイトカインやI型IFN(IFN- α , IFN- β)を産生する。DCは機能特性が異なるサブセットに分類される。形質細胞様樹状細胞(Plasmacytoid DC:PDC)はTLR7やTLR9により核酸成分を認識して大量のIFN- α 、IFN- β を産生する。PDC以外の樹状細胞(Conventional DC:CDC)は、TLR7、TLR9シグナルにより、IFN- α は産生しないがIFN- β を産生する。CDCからのIFN- β の産生量はPDCに比べて多くないが、CDCがPDCより多いこと、抗原提示能も強いことを考えると、CDCからのIFN- β 産生も至適な免疫応答にとって重要であると考えられる。当研究チームは、これまでに、PDCからのI型IFN産生にセリンスレオニンキナーゼIKK α が必須であり、その機序としてIKK α による転写因子IRF7のリン酸化が重要である事を報告している。本研究では、CDCにおけるI型IFN産生誘導がPDCと異なるかどうか、そして、CDCにおけるIKK α の機能的意義について検討を行った。

[方法ならびに成績] 実験には、主にGM-CSF存在下で培養した骨髓由来DCをCDCとして使用した。

TLR7/9刺激におけるCDCからのIFN- β 産生誘導は、PDCと異なり、I型IFN受容体欠損マウスにおいても保持されており、I型IFNによる正のフィードバック経路に非依存性であると考えられた。IKK α 欠損CDCは、野生型CDCと比較してTLR7/9シグナルによるIFN- β 産生誘導が障害されていた。しかし、TNF, IL-12p40など炎症性サイトカインの産生誘導は正常であった。

TLR7/9刺激によるCDCからのIFN- β 産生は、TLRのアダプター分子MyD88に依存する。一方、TLR4刺激によるCDCからのIFN- β 産生は、MyD88ではなく、もう一つのアダプター分子TRIFに依存する。IKK α 欠損CDCにおいて、TLR4刺激によるIFN- β 産生は正常であった。すなわち、IKK α は、MyD88の下流で機能しているものと考えられた。これまで、TLR7/9刺激PDCからのI型IFN産生に必須の機能分子として、TRAF3, IRAK-1, オステオポンチンが知られていたが、各々を欠損したCDCの解析により、これらの機能分子はCDCにおいては必須ではないことが明らかになった。すなわち、IKK α は樹状細胞サブセットにかかわらず、TLR7/9、MyD88の下流でI型IFN産生誘導に関与する唯一の機能分子であると考えられた。次に、CDCにおけるIKK α の関与する分子機構の解析を行った。TLR9刺激によるIRF-7の活性化は正常であったが、IRF-1, NF- κ B p65サブユニットの核内移行が、IKK- α 欠損CDCにおいて障害されていた。また、IKK α はIRF-1と会合し、IRF-1をリン酸化することも示された。このように、CDCにおいては、IRF-1, NF- κ B p65サブユニットがIKK α の標的分子であることが明らかになった。最後に、I型IFN受容体欠損の遺伝的背景の元で、IKK α の機能的意義を検討できる骨髓キメラマウスを作成し、TLR9刺激後の血中IFN- β レベルを測定した。この結果、IKK α は、in vivoにおいても、TLR9刺激によるIFN- β 産生誘導に寄与していることが明らかになった。

[総括] 本研究により、TLR7/9刺激によるCDCからのI型IFN産生誘導はPDCとは異なる分子機構が関与

していること、しかしながら、どちらの樹状細胞においてもIKK α が必須の役割を果たしていることを証明することが出来た。IKK α は樹状細胞にかかわらず、TLR7/9刺激によるI型IFN産生誘導を制御するユニークな機能分子であり、ウイルス感染や自己免疫疾患の制御のための標的分子になることが期待される。

論文審査の結果の要旨

樹状細胞(Dendritic Cell;DC)はTLR7やTLR9を介して核酸を認識し、I型インターフェロン(Interferon:IFN)を産生する。DCは形質細胞様樹状細胞(Plasmacytoid DC:PDC)と通常樹状細胞(Conventional DC:CDC)に大別される。PDCにおいて、セリンスレオニンキナーゼIKK α は転写因子IRF7と相互作用してI型IFN産生を誘導する。しかしCDCにおいて、IKK α がI型IFN産生誘導にどのように関与するかは不明であった。

本研究により、CDCは、PDCとは異なる制御機構でTLR7、TLR9によるIFN- β 産生を誘導することが明らかとなった。さらに、この制御機構において、IKK α によるIRF1やNF κ Bp65との相互作用が重要であることがわかった。

IKK α はDCサブセットにかかわらず、TLR7/9シグナルによるI型IFN産生誘導を制御する唯一の機能分子であると考えられる。よって本研究により得られた知見は、ウイルス感染症や自己免疫疾患の治療薬の開発に貢献しうる、極めて重要なものである。従って本研究は申請者の博士(医学)の学位授与に値する。