

島崎 省吾 論文審査の要旨

論文題目 自然免疫関連受容体 Toll-like receptor とヒストン脱アセチル化酵素 Sirtuin 1 の小胞体ストレスによる遺伝子発現制御機構の解明

近年、小胞体ストレスが様々な疾患の発症に関わることが示唆され、疾患の病態形成に関わる遺伝子発現制御機構に対する小胞体ストレス応答の関与を明らかにすることは新たな創薬を考える上で、極めて重要である。本研究は、toll-like receptor (TLR) と NAD⁺ 依存的ヒストン脱アセチル化酵素 sirtuin1 (SIRT1) の発現制御に対する小胞体ストレスの影響とその調節メカニズムを明らかにすることを企図したものであり、以下の知見を得た。

- 1) 小胞体ストレスが TLR2 の発現を増加させることを *in vitro* および *in vivo* で明らかにし、小胞体ストレスが TLR2 依存的な炎症性サイトカインの産生を増強することを示した。さらに、小胞体ストレス誘導性 TLR2 発現上昇に小胞体ストレス応答関連転写因子である ATF4 が関与していることを示した。
- 2) 小胞体ストレスが SIRT1 タンパク質の発現を増加させることを *in vitro* および *in vivo* で明らかにし、小胞体ストレスが SIRT1 の発現を XBP1 を介した転写活性化により増加させることを示した。小胞体ストレスによって誘導された SIRT1 は小胞体ストレス応答の 3 つのシグナル経路の活性化に関与し、結果として小胞体ストレス誘導性細胞死を促進することが示唆された。
- 3) ミスフォールドタンパク質の蓄積と TLR2 の発現上昇が既に報告されている嚢胞性線維症 (Cystic Fibrosis : CF) に着目し、本疾患における小胞体ストレス応答の関与を明らかにすることを目的に種々の検討を行った。その結果、CF 細胞においては $\Delta F508$ -CFTR の C 末端を含む断片が恒常的に発現することを見出したが、CF 細胞に存在する CFTR C 末端断片は少なくとも TLR2 の発現には影響を与えないことが示唆された。

以上、本研究は、小胞体ストレス応答の標的遺伝子として新たに TLR2 と SIRT1 を同定し、両分子における小胞体ストレス応答との間のポジティブフィードバックの存在を明らかにしており、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

審査委員 薬物活性学分野 教授 香月 博志

審査委員 製剤設計学分野 教授 有馬 英俊

