

(続紙 1 )

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	成田 亮
論文題目	自然免疫系におけるPumilioタンパク質の機能解析		
(論文内容の要旨)			
<p>ウイルスや細菌などの病原体が感染すると、病原体パターン認識受容体はその感染を認識し、自然免疫応答を誘導する。RNA ウイルスの認識に必須の受容体である RIG-I-like receptors (RLRs)は、ウイルスの RNA を認識することでシグナルを伝達し、下流のアダプター分子である IFN-<math>\beta</math> promoter stimulator-1 を介して 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。過剰な I 型 IFN や炎症性サイトカインの産生は自己免疫疾患の原因となることなどから、RLR シグナルは厳密に制御されている。発現クローニング法により I 型 IFN 産生誘導を促進する新規分子として、Pumilio 蛋白質が先行研究によって同定されていた。申請者はヒトの Pumilio 蛋白質である PUM1 および PUM2 の詳細な機能解析を行なった。PUM1 および PUM2 (PUM1/2) を過剰発現すると、ニューキャッスル病ウイルス (NDV) 感染による IFN-<math>\beta</math> 誘導が促進すること、siRNA を用いてこれらの発現を抑制すると、IFN-<math>\beta</math> 誘導が抑制されることを見いだした。また、PUM1/2 と RLR の相互作用を免疫沈降法にて解析したところ、PUM1/2 は RLRs の一つである laboratory of genetics and physiology 2 (LGP2)と特異的に相互作用していた。さらに免疫染色法により、Pumilio 蛋白質は NDV 感染刺激により細胞質で顆粒状の凝集体を形成し、抗ウイルスストレス顆粒に局在していることが明らかとなった。精製組換え蛋白質を用いた生化学的機能解析から、Pumilio 蛋白質は LGP2 の RNA 結合能を上昇させていることが示された。これらのことから、Pumilio 蛋白質は LGP2 のウイルス感染認識を正に制御することにより、I 型 IFN 発現制御を促進していることが明らかとなった。</p>			

( 論文審査の結果の要旨 )

Pumilio 蛋白質は特定の mRNA の塩基配列を特異的に認識することでその翻訳の制御をしていることが知られていた。申請者は、自然免疫活性化を指標とした cDNA ライブラリースクリーニングによって Pumilio 蛋白質が選択された、という先行研究の結果に注目して詳細な解析を進めた。まず IFN- $\beta$  プロモーター活性を指標として Pumilio 蛋白質の過剰発現、発現阻害 (ノックダウン) によって自然免疫誘導が促進、阻害されることを見いだした。この制御が IFN- $\beta$  遺伝子の転写制御であることをさらに確認し、Pumilio 蛋白質の作用点が RLR の一つである LGP2 であることを強く示唆する結果を免疫沈降解析によって得た。また、Pumilio 蛋白質の自然免疫活性化は、Pumilio 蛋白質の性質として従来知られていた RNA 塩基配列認識機能を介さない新しい活性であることを変異体による実験で示した。最後に、精製した Pumilio 蛋白質、LGP2 および二重鎖 RNA を用いた再構成系によって Pumilio 蛋白質が LGP2 の RNA 結合活性を増加させることを証明した。

以上の研究成果は Pumilio 蛋白質の抗ウイルス自然免疫制御における新規機能を解明したものであり、生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見と概念を提示している。

よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文としての評価基準を満たすものと判断した。

さらに、平成 26 年 12 月 3 日に行なわれた公聴会で論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第 8 条の規定により、猶予期間は学位授与日から 3 ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日