

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	平井 麻起子
論文題目	Bortezomib suppresses function and survival of plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis (プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブは、核酸認識 Toll 様受容体の細胞内移動と小胞体ホメオスタシスを阻害することにより、形質細胞様樹状細胞の機能と生存を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
形質細胞様樹状細胞（plasmacytoid dendritic cells; pDC）は、核酸認識 Toll 様受容体（Toll-like receptor; TLR）7, 9 を介して、それぞれウイルス由来の RNA, DNA を認識することにより大量のインターフェロン（interferon; IFN）-αを産生し、抗ウイルス免疫において重要な役割を果たす特異な免疫担当細胞である。一方、pDC は自己の核酸にも反応して IFN-αを産生することにより、全身性エリテマトーデスや尋常性乾癬といった自己免疫性・炎症性疾患の発症に関わることが示されている。したがって、pDC による IFN-αの産生を阻害することは、pDC が重要な役割を果たすこれらの疾患の新規治療の開発につながる。 形質細胞の腫瘍である多発性骨髄腫の細胞は大量の免疫グロブリンを産生することから、その生存は、異常な折りたたみ構造の蛋白が小胞体に蓄積して生じる小胞体ストレスから細胞が回避するための機構である小胞体ストレス応答（unfolded protein response; UPR）に依存している。骨髄腫に対する新規薬剤であるプロテアソーム阻害薬ボルテゾミブは、この UPR を阻害することにより骨髄腫細胞のアポトーシスを誘導する。pDC も、大量の蛋白（IFN-α）を合成するという点で骨髄腫細胞に類似することから、本研究では、ボルテゾミブが pDC の生存及び機能に及ぼす影響を検討した。 ボルテゾミブは他の免疫担当細胞に比べ、pDC の細胞死を強く誘導した。UPR をつかさどる転写因子 XBP1 は形質細胞と pDC に高発現し、これらの生存と分化に必須であることが示されているが、ボルテゾミブは骨髄腫細胞株および pDC において、活性型である spliced XBP1 の生成を阻害したことから、ボルテゾミブは pDC における UPR を阻害することにより、細胞死を誘導することが示唆された。また、ボルテゾミブは、CpG DNA 及びインフルエンザウイルスによる TLR9, TLR7 を介した刺激による pDC からの IFN-αとインターロイキン-6 の産生を、細胞死に依存しない機構で抑制し、これに一致して、ボルテゾミブは CpG DNA の刺激を受けた pDC における転写因子 IRF-7、NF-κB の核内移行を阻害した。次に、この転写因子活性化経路におけるボルテゾミブの作用点を検討した。TLR7, 9 のような核酸認識 TLR は、定常状態では小胞体に存在し、細胞が核酸の刺激を受けると、小胞体の膜蛋白である Unc93B1 とともにエンドソームに移動して、サイトカイン産生に至るシグナルを誘導する。ボルテゾミブは、TLR9 の小胞体からエンドソームへの移動を抑制したが、興味深いことに、Unc93B1 の移動は抑制しなかった。 以上より、ボルテゾミブは、(1) pDC の TLR リガンド刺激後早期の段階で、核酸認識 TLR と Unc93B1 の結合を阻害して、TLR の小胞体からエンドソームへの移動を抑制することにより pDC の機能を阻害し、(2) 後期には、小胞体ストレスに対する恒常性維持を阻害することにより、pDC の細胞死を誘導すると考えられる。本研究は、「小胞体ストレス応答を標的とした免疫制御」という新たな概念を示すとともに、プロテアソーム阻害薬が、pDC 由来の IFN-αが関与する自己免疫性・炎症性疾患の治療薬となる可能性を示す。			

(論文審査の結果の要旨) 形質細胞様樹状細胞（plasmacytoid dendritic cells; pDC）は自己の核酸に反応して IFN-α を産生することにより、全身性エリテマトーデスや尋常性乾癬といった炎症性疾患の発症に関わる。申請者らは、プロテアソーム阻害薬ボルテゾミブが pDC の生存及び機能に及ぼす影響を検討し、以下の結果を得た。 ボルテゾミブは pDC のアポトーシスを強く誘導し、これは、小胞体ストレス応答をつかさどる転写因子 XBP1 のスプライシングの抑制と相関することを見出した。ボルテゾミブは、Toll-like receptor (TLR)7, 9 刺激を受けた pDC による IFN-α の産生を、アポトーシス非依存性に抑制した。また、ボルテゾミブは、TLR9 の小胞体からエンドソームへの移動を抑制したが、TLR9 と結合する小胞体膜分子 Unc93B1 の移動は抑制しなかった。 以上より、ボルテゾミブは、(1) pDC の TLR 刺激後早期の段階で、核酸認識 TLR と Unc93B1 の結合を阻害して、TLR の小胞体からエンドソームへの移動を抑制することにより pDC の機能を阻害し、(2) 後期には、小胞体ストレスに対する恒常性維持を阻害することにより、pDC のアポトーシスを誘導すると結論づけた。 以上の研究は、樹状細胞の生存及び機能発現における小胞機能の重要性の解明に貢献し、pDC 由来の IFN-α が関与する炎症性疾患の新規治療薬の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 2 月 15 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			