

氏名	恩地正浩
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4835 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	An essential role for the N-terminal fragment of Toll-like receptor 9 in DNA sensing (Toll様受容体9のN末端フラグメントは受容体の応答に重要である)
論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 二宮 善文 教授 王 英正

学位論文内容の要旨

Toll 様受容体 9 (TLR9) は病原体由来の DNA を認識する受容体である。宿主由来の自己 DNA に対する不必要な免疫応答を誘起しないために、TLR9 は自己 DNA に暴露されにくい細胞内にもみ局在し、細胞内器官であるエンドリソソームにおいて細胞外ドメインの N 末端フラグメント (TLR9N) が切り離された TLR9 (TLR9C) のみが下流へシグナルを伝達できると報告されてきた。我々は、新規に作成した抗マウス TLR9 抗体の解析によって、脾臓由来の樹状細胞の表面には TLR9 が多く発現することを証明した。さらに TLR9 が切断された後も、TLR9N は TLR9C と結合していることを証明した。TLR9 を欠損させた樹状細胞に、TLR9C 単独ではなく TLR9C と TLR9N を共発現させた時に初めて、リガンドに応答した。これらの結果は TLR9 が切断された後に TLR9N と TLR9C が結合した構造体こそが DNA に応答する受容体であることを証明した。

論文審査結果の要旨

本研究は、「Toll 様受容体 9 が小胞体からエンドリソソームに移送され、そこでシステインプロテアーゼによる切断の結果生じた C 末端フラグメントのみが外来性 DNA に結合し、さらにアダプター分子としての MyD88 と会合しシグナルを下流へ伝達する」というこれまで世界的に信じられてきた内容に大幅な変更を迫るデータを世に問うたものである。即ちこれまで不要と考えられていた N 末端フラグメントが C 末端フラグメントと会合することにより、ヘテロダイマーとしての新たな構造物が生成し、これが MyD88 以下にシグナルを伝えることを明らかにした。さらに、このヘテロダイマー形成によってできたと考えられる新たな構造部位を認識するモノクローナル抗体 J15A7 を作製し FACS 解析したところ、驚くべき事に脾臓内の樹状細胞表面にも Toll 様受容体 9 が存在することがわかった。従来、Toll 様受容体 9 はエンドリソソームに局在すると考えられてきたが、本発見により生理学的な意味を含めて再考が必要であることを明示した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。