

Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs

古庄, 克宏

<https://hdl.handle.net/2324/2236156>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



KYUSHU UNIVERSITY

(様式3)

氏名：古庄 克宏

論文名：Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs

(シチジンデアミナーゼはトル様受容体8によるシチジンおよびシチジンアナログの認識を可能にする)

区分：甲

論文内容の要旨

トル様受容体8(Toll-like receptor 8: 以下TLR8)はマクロファージなどの免疫細胞に発現する病原体センサーであり、細菌やウイルスなどの病原体由来の1本鎖RNAを認識することによって炎症性サイトカインなどの産生を誘導し、免疫反応を引き起こす。近年、ヒトTLR8のタンパク構造解析により、2つのリガンド結合部位の存在が報告され、一方には短いRNAが、もう一方にはヌクレオシドであるウリジン(U)が強く結合することが報告された。実際にRNAとウリジン両方と結合することによりTLR8による細胞内シグナル伝達が開始することもわかっている。

我々はヒト末梢血白血球にHIVゲノム由来の配列を持つ一本鎖RNAとともに、ヌクレオシドを加えたところ、Uのみならずシチジン(C)を加えた場合にもサイトカイン産生の増強が確認された。実際にヒト白血病細胞であるU937を使った場合においてもTLR8依存的なサイトカイン産生をCを加えた際に確認することができた。我々はこのCへの応答はCがUへと細胞内で変換されたことによるものである、と仮説を立てた。cytidine deaminase (CDA)はCをUへと変換する脱アミノ酵素として知られている。まず、Cへの応答が見られない293T細胞とU937のCDAの発現を比較したところ、U937においてより強いCDAの発現が確認された。次に293T～CDAを強制発現させると、CとRNAへの応答が確認され、U937からCDAのノックアウトを行ったところ、CとRNAへの応答の消失をみとめた。人の末梢血にCDAの阻害剤であるtetrahydrouridineを加えた際にも、CとRNAへの応答の減弱が確認された。またシチジンアナログであり、骨髄異形成症候群治療薬である5-azacytidineもRNAと共に加えることにより、TLR8およびCDA依存的にサイトカイン産生を引き起こすことが確認された。

このことはこれまで免疫細胞に強く発現していることが報告されながらも、その役割が十分に分かっていなかったCDAがTLR8のリガンドのプロセッシングに関与していることを示すものである。またTLR8による様々なシチジンアナログの認識が生体内で起こる可能性も示唆しており、薬物療法時の薬効や副作用の機序解明への可能性を示した。

