

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)

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)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	清島 保
	副 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	久木田 敏夫

論 文 審 査 の 結 果 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が明らかにされ、一方には短いRNAが、他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。さらに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を開始することもわかっている。

我々が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。また、ヒト白血球細胞であるU937を使った場合においてもCを加えた際にTLR8依存的なサイトカイン産生を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。そこで、まずCをUへと変換する脱アミノ酵素として知られているcytidine deaminase (CDA) に着目し、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。すると、U937においてより強いCDAの発現が確認された。次に293TへCDAを強制発現させると、CとRNAへの応答が確認され、U937にCDAのノックアウトを行ったところ、CとRNAへの応答の消失を認めた。人の末梢血にCDAの阻害剤であるtetrahyrouridineを加えた際にも、CとRNAへの応答の減弱が確認された。さらに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。

以上の結果より、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が示された。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された。これらの本研究で得られた知見は、薬物療法時の薬効や副作用の機序解明への可能性を見出しうる。従って、博士(歯学)の学位授与に値する。