主　論　文　要　旨

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	内　川　伸　一

主 論 文 題 名

ADAM17 regulates IL-1 signaling by selectively releasing IL-1 receptor type 2 from the cell surface
（ADAM17は細胞表面上で2型IL-1受容体を選択的に切断することでIL-1シグナルを制御する）

（内 容 の 要 旨）

インターロイキン-１（IL-1）は進化生物学上、最も古いサイトカインの一つであり、自然免疫の制御、ならびに種々の炎症性疾患において中心的な機能を果たす。IL-1には比較的高い相同性を有する２つの受容体、１型IL-1受容体（IL-1R1）、および2型IL-1受容体（IL-1R2）が存在する。IL-1R1は細胞内伝達機能を有する受容体である一方、IL-1R2は機能的な細胞内領域を欠損しており、細胞内へシグナルを伝達することができない。このことから、IL-1R2はIL-1に対するデコイ受容体として機能すると考えられている。また、興味深いことにIL-1R2はectodomain shedding（膜型タンパク質の細胞外領域における切断作用：以下，シェディング）によって、細胞外領域が細胞膜から放出されることが知られている。過去の研究から、IL-1R2の切断はメタロプロテアーゼ依存的であり、ADAM17と呼ばれる膜型のタンパク質分解酵素が関与していることが示唆されていたが、その特異性に関する詳細な検討はなされていない。また、ADAM17は従来、TNFα前駆体の活性化に必須の分子として同定されたが、IL-1シグナルにおけるADAM17の機能を明らかにした報告はない。本研究の目的は、IL-1R2のシェディングの生化学的な特性を明らかにするとともに、ADAM17のIL-1シグナルにおける機能を解明することである。本研究では、ADAM17がIL-1R2の主要な切断酵素であり、他の酵素では代償できないこと、また、ADAM17は機能的な受容体であるIL-1R1に対しては、ほとんど切断活性を有していないことを明らかにした。IL-1R2の細胞膜近傍部位のアミノ酸配列は種を超え極めて高く保存されており、生化学的な手法を用いた実験から、ADAM17による切断の特異性は、そのアミノ酸配列に大きく依存していることを見出した。さらに、ADAM17を活性化しIL-1R2を細胞膜から放出することにより、IL-1に対する細胞の感受性が亢進し、その結果、IL-1シグナルが間接的に増強することを明らかにした。これらの結果から、ADAM17は、選択的にIL-1R2を切断し、IL-1R1とデコイ受容体であるIL-1R2の細胞上での発現比率を変えることで、IL-1シグナルを正に制御しうることが明らかになった。また本研究から、ADAM17が免疫応答の要であるTNFαおよびIL-1シグナルの双方の制御に関わる極めて特異な分子であり、自己免疫疾患をはじめとした炎症性疾患の有用な分子標的となりうることが示唆された。