The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	転写因子IRF-1(Interferon regulatory factor-1)及びIRF-2はインターフェロンによる細胞応答ー抗ウイルス状態の誘導、細胞増殖の制御ーに関与している
Author(s)	山元, ひとみ
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38116
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【19】

氏　　名	山元（やまもと）　ひとみ
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　10627　号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科生理系専攻
学位論文名	**転写因子IRF-1（Interferon regulatory factor－1）、及びIRF-2はインターフェロンによる細胞応答－抗ウイルス状態の誘導、細胞増殖の制御－に関与している**
論文審査委員	（主査） 教　授　谷口　維紹 （副査） 教　授　松原　謙一　　教　授　平野　俊夫

論文内容の要旨

（目　的）

インターフェロン（IFN）は，多様な生理活性をもつサイトカインの1つである。IRF－1（Interferon regulatory factor－1），IRF－2はIFN遺伝子およびIFN誘導遺伝子群の転写制御に関与している核内因子であり，前者は転写の活性化因子として，後者は抑制因子として機能することが知られている。一方，IRF自身の発現もウイルスやIFNにより誘導されることがわかっており，IFNの生理活性として特によく知られている抗ウイルス作用及び細胞増殖抑制作用にもこれらの因子が関与している可能性が考えられた。

本研究では，上述のようなIFNの作用における両IRFの関与を調べる目的で，IRF－1自身による抗ウイルス状態の誘導及びIRF－2高発現による細胞増殖への作用について検討を行った。

（方法と結果）

IRF－1 mRNAをセンス方向及びアンチセンス方向に構成的に発現させたヒト線維芽細胞株GM637を作製した。この細胞株を単層培養し，IFNの希釈系列をつくってこれを処理し，Vesicular Stomatitis Virus（VSV）感染による細胞変性阻止効果を調べた。センス方向にIRF－1 mRNAを発現する細胞株ではコントロール細胞と差が認められなかったが，アンチセンス方向にIRF－1 mRNAを発現する細胞株ではコントロール細胞に比べ，50％CPEを生じるのに8～16倍の濃度のIFNを必要とした。すなわち，アンチセンス方向にIRF－1 mRNAを発現している細胞ではIFN処理による抗ウイルス作用のsensitivityが低下することが判明した。

さらに，サル線維芽細胞株であるCOS細胞にIRF－1およびIRF－2 cDNA発現ベクターをtransientに遺伝子導入し，IRF発現細胞内でのVSV増殖能を検討した。IRFの発現は免疫組織化学的染色によって可視化し，細胞内でのウイルスの複製はアクチノマイシンD存在下に^{3}H-uridineでウイルスRNAを標識することによりautoradiographyで検出した。IRF－1発現細胞では著明にウイルスの複製が抑制されたのに対し，IRF－2発現細胞ではこのような抑制効果は認められなかった。この結果は抗IFN中和抗体存在下でも同様であった。

次に，細胞周期を同調させたマウス線維芽細胞株NIH 3 T 3においてIRF－1はG 1 arrest時その発現がもっとも高く，増殖刺激にともなって減少する。また，トランスジェニックマウスの実験からIRF－1は増殖に抑制的に働いていることが示唆されている。拮抗する作用をもつ両因子の比をこわすことによる細胞増殖への作用を調べるため，IRF－2 cDNA発現ベクターをNIH 3 T 3細胞に遺伝子導入してIRF－2高発現細胞株を樹立し，その増殖特性を調

べた。これらの細胞株では形態及び増殖速度に変化は認められなかったが，細胞飽和密度の上昇，メチルセルロースゲル内での足場非依存性増殖，ヌードマウスでの造腫瘍性の亢進が認められた。

（総　　括）

IFN 作用の中の抗ウイルス作用における IRF－1 の役割を検討した結果，アンチセンス mRNA によって IRF－1 発現量を抑えると抗ウイルス作用に高濃度の IFN を必要とし，逆に IRF－1 を細胞内で高発現させることにより，その細胞は抗 IFN 抗体存在下でも抗ウイルス状態を獲得することが明らかとなった。

また，細胞増殖への作用においても，IRF－1 の発現量が細胞周期で変動し，repressor である IRF－2 の過剰発現により細胞トランスフォーメーションを誘導することから，これら両因子が細胞増殖の制御に重要であると考えられた。

以上，IRF 系が IFN 作用，特に抗ウイルス作用，細胞増殖の制御に関与していることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

インターフェロン（IFN）系の分子生物学的解析を行なうなかで，転写活性因子 IRF－1 と抑制因子 IRF－2 が IFN の生理活性としてよく知られている抗ウイルス作用及び細胞増殖抑制作用に関与してていることを示し，IFN の生理的役割を明らかにした。

一連の研究は転写因子の機能解析として評価を受けるものであり，博士論文に値するものである。