

Title	中枢神経系のインターフェロンシステムにおける転写因子IRF-1、IRF-2の発現と機能解析
Author(s)	朴, 啓彰
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/38180
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	朴 啓 彰
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 0 6 8 3 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 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	中枢神経系のインターフェロンシステムにおける転写因子 IRF-1, IRF-2 の発現と機能解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 早 川 徹 (副査) 教 授 谷 口 維 紹 教 授 濱 岡 利 之

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

神経細胞は、インターフェロン (IFN) 産生能やクラス I 抗原の発現を認めず、中枢神経系における IFN システムの担い手は、グリア細胞であると報告されている。一方、線維芽細胞株を用いた実験系から IFN システムの転写因子である IRF-1 (interferon regulatory factor-1), IRF-2 が同定され、それらによる発現調節機構が解析されている。本研究では中枢神経系の IFN システムにおける両 IRF の機能を検討する目的で、中枢神経由来の未分化細胞株であるヒト髄芽腫 (ONS-76) 細胞から IRF-1 及び IRF-2 の過剰発現細胞を各々得、IFN 遺伝子並びに IFN 誘導遺伝子の発現を調べた。

(方法と結果)

ONS-76 細胞において、ウイルス感染時の IFN- β , IRF-1, IRF-2 遺伝子の発現が Northern blot 解析により認められ、また IFN 誘導遺伝子であるクラス I 抗原や 2'-5' oligoadenylate synthetase の発現も各々 Flow cytometry 解析, Northern blot 解析によって認められ、ONS-76 細胞は、IFN システムにおいてはグリア細胞の性質を保持していることが判明した。

neo 耐性遺伝子とマウス IRF-1, IRF-2 各々の cDNA を組み込んだリコンビナントレトロウイルスを ONS-76 細胞に感染させ、neo 耐性細胞を選別し、IRF-1, IRF-2 各々を構成的に発現させた細胞集団 R1, R2 を得た、また、コントロールとして、neo 耐性遺伝子のみを組み込んだリコンビナントレトロウイルスを感染させて得た neo 耐性細胞集団を C-76 とした。ウイルス感染, dsRNA 刺激に対して、R1, R2 細胞はともに C-76 細胞に比べて 2-3 倍の高い IFN 産生能を獲得した。また蛋白質合成阻害剤であるサイクロヘキシミド (CHX) の存在下、ウイルス感染時の IFN- β 遺伝子の発現を Northern blot 解析すると、C-76 細胞では、強く抑制されるが、R1, R2 細胞は、C-76 細胞に比べ各々 8.3 倍, 2.2 倍に増大した。さらに、クラス I 抗原の発現量を Flow cytometry 解析すると、R1 細胞では、IFN- β 無添加時で、C-76 細胞に比べて 1.7 倍, 3000U/ml IFN- β 添加時で、C-76 細胞に比べて 3.8 倍に相対的発現量は増大し、R2 細胞では、IFN- β 刺激の有無に関わらず 40-46% 前後を減少した。また、2'-5' oligoadenylate synthetase 遺伝子の発現量を IFN- β 3000U/ml 刺激下経時的に Northern blot 解析すると、C-76 細胞に比べて、R1 細胞ではその発現の上昇が早期にみられ、R2 では抑制された。

(総 括)

- 1) 中枢神経由来の未分化細胞株 ONS-76 は、IFN システムにおいてはグリア系細胞への分化傾向を示していた。
- 2) ONS-76 細胞由来の IRF-1 過剰発現細胞 (R1) 及び IRF-2 (R2) で、IFN 産生能の増大がみられ、また CHX 存在下における IFN- β 遺伝子発現も増大していた。このことは、ウイルス感染や dsRNA 刺激による IFN- β の転写誘導には、両 IRF が関与していることを示している。
- 3) IFN 誘導遺伝子であるクラス I 抗原ならびに 2'-5' oligoadenylate synthetase 遺伝子の発現は、R1 細胞では促進され R2 細胞では抑制されている。このことは、中枢神経由来細胞株の IFN システムにも両 IRF が関与しており、これらの IFN 誘導遺伝子に対して、IRF-1 が活性化因子として、IRF-2 が抑制因子として作用していることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

中枢神経系由来未分化細胞株である髄芽腫におけるインターフェロンシステムの存在は、インターフェロンシステムと神経細胞発生の関係を考えるうえで貴重な報告であり、さらに、IRF-1、IRF-2 の発現と機能解析を行い、中枢神経系におけるインターフェロンシステムの制御機構を解析したことは、大変価値があり、一連の研究は、博士論文に十分値するものである。