



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	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38180
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

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 10683 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を組み込んだリコピ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ピ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 (R 1) 及び IRF-2 (R 2) 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、R 1 細胞では促進され R 2 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髓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。