

Title	Interferon System and Hematopoiesis in Mice Deficient for IRF-1 or IRF-2 Gene
Author(s)	木村, 透
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/38868
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	木村透 <small>きむら とおる</small>
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 11230 号
学位授与年月日	平成6年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科生理学専攻
学位論文名	Interferon System and Hematopoiesis in Mice Deficient for IRF-1 or IRF-2 Gene (遺伝子欠損マウスを用いた, 転写因子 IRF-1, IRF-2 の インターフェロン系及び造血系における機能解析)
論文審査委員	(主査) 教授 谷口 維紹 (副査) 教授 松原 央 教授 小川 英行

論文内容の要旨

インターフェロン (IFN) は, IFN 誘導遺伝子と呼ばれる一群の遺伝子の転写を活性化させることにより, 抗ウイルス作用, 細胞増殖の抑制, 細胞の分化などの生理活性を呈するサイトカインで, その発現は, ウイルス感染, 二重鎖 RNA 刺激などにより一過的に誘導される。転写活性化因子 IRF-1 (Interferon Regulatory Factor-1) とその抑制因子 IRF-2 は, I 型 IFN 遺伝子の転写因子として研究されてきた。また, 両因子の発現のバランスが正常な細胞増殖に重要であることが示され, IRF-1, IRF-2 の癌抑制遺伝子, 癌遺伝子としての機能も注目されている。更に, 両因子の発現はウイルス, IFN だけでなく他の様々なサイトカインによっても誘導をうけることから, 広く造血系, 生体防御系において機能している可能性が示唆されてきた。本研究では, このような観点に基づき, IRF-1, IRF-2 をそれぞれ欠損したマウスを作製し, その表現型を調べることにより, 両因子の IFN 系, 更には造血系, 生体防御系における役割を解析した。

ジーンターゲットングの手法を用い, IRF-1, IRF-2 遺伝子をそれぞれ欠損したマウスを作製することに成功した。これらのマウスは正常に成獣まで成長し, その行動, 生殖能力は野生型マウスと差がなかった。

最初に, 胎児線維芽細胞を用い, 両因子の欠損が I 型 IFN 遺伝子の発現にどのような影響を与えるか調べた。IRF-1 欠損細胞において, 二重鎖 RNA 刺激による IFN 遺伝子の転写誘導は抑えられたが, ウイルス感染による転写誘導は野生型細胞と変わらなかった。これは, IFN 遺伝子の転写活性化機構には, IRF-1 依存性のものと非依存性のものが存在していることを示している。同様の系を用いて, I 型 IFN または II 型 IFN 刺激による IFN 誘導遺伝子の発現を調べたところ, I 型または II 型 IFN 刺激による 2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素, 二重鎖 RNA 依存性タンパク質リ酸化酵素遺伝子などの転写誘導に劇的な差は見られなかった。一方, II 型 IFN 刺激による誘導型一酸化窒素 (NO) 合成酵素遺伝子の転写誘導は IRF-1 欠損細胞では見られなかった。これらの結果により, IFN 誘導遺伝子には IRF-1 に依存性のものと非依存性のものが存在することが明らかとなり, IFN 遺伝子の結果と合わせて, IFN 系の転写制御における redundancy が示唆された。一方, IRF-2 欠損胎児線維芽細胞では, ウイルス感染時に, 2-3 倍の IFN 遺伝子の転写誘導が見られたが, 二重鎖 RNA 刺激時には差が見られなかった。また I 型 IFN 刺激による IFN 誘導遺伝子の転写誘導にも大きな差は見られなかった。

IFN による抗ウイルス状態の誘導には, 上記の様々な IFN 誘導遺伝子の産物の関与が知られている。そこで, IFN による抗ウイルス状態の誘導が正常におこるかどうかを調べたところ, IRF-1 欠損細胞では, encephalomyocarditis

virus に対する抗ウイルス状態の誘導が著しく抑えられた。しかし, herpes simplex virus, vesicular stomatitis virus に対する抗ウイルス状態の誘導には劇的な差は見られなかった。この結果は, IRF-1 が IFN による抗ウイルス状態の誘導に重要な役割を果たしていることを示すだけでなく, IFN による抗ウイルス状態を誘導する機構の多様性も示している。

次に, 両変異マウスの造血系を解析したところ, IRF-1 欠損マウスでは CD8⁺T 細胞の分化異常, IRF-2 欠損マウスでは骨髄での造血抑制の結果 leukocytopenia, thrombocytopenia を呈した。更に, IRF-2 欠損マウスは, lymphocytic choriomeningitis virus 感染後, ウイルスを除去できるにも関わらず, 膵炎, 肝炎を発症し死に至った。

以上のように, 本研究では, IRF-1, IRF-2 欠損マウスの IFN 系, 造血系の異常を報告し, IFN 系の転写制御における redundancy, 両因子の造血系への関与を明らかとした。今後, これらのマウスは, IFN 遺伝子の転写活性化機構の更なる解析だけでなく, 両因子の生体防御, 細胞増殖における役割を解明するうえでも非常に有用であると思われる。

論文審査の結果の要旨

本研究は, IRF-1, IRF-2 による遺伝子発現及びその生理作用を解明する目的で, IRF-1, IRF-2 をそれぞれ欠損したマウスを作製し, そのインターフェロン (IFN) 系及び造血系における機能解析を行ったものである。本研究により, IFN 遺伝子及び IFN 誘導遺伝子の転写活性化には, IRF-1 依存性及び非依存性の機構が存在することが明らかとなり, 両 IRF の造血系への関与も示された。更に本研究は IFN の抗ウイルス作用に IRF-1 の働きが必須であることを初めて明らかにしたものである。これらは従来の IRF の強制発現実験では明らかにできなかった重要な知見であると共に, マウスの今後の有用性をも考え合わせると, 今後の IFN 研究において大変意義のある研究と考えられる。よって, この論文は博士の学位論文として充分価値あるものと認める。