The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	成人T細胞白血病由来因子 ： 酸化還元反応を介した生理作用について
Author(s)	三井, 彰
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39323
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

【 29 】

氏　　名	三　井　　彰（みつい　あきら）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学位記番号	第　11552　号
学位授与年月日	平成6年10月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	成人T細胞白血病由来因子～酸化還元反応を介した生理作用について～
論文審査委員	(主査) 教授　長谷　俊治 (副査) 教授　中川　八郎　　岡山理科大学教授　松原　央

論文内容の要旨

ADF（adult T cell leukemia（ATL）－derived factor，成人T細胞白血病由来因子）は，HTLV－I陽性ヒトT細胞株ATL－2の培養上清に見い出された分子量約12,000の蛋白質で，インターロイキン2レセプターα鎖（IL－2Rα）の誘導物質として定義された。精製ADFのN末端アミノ酸配列を基に作製したcDNAプローブを用いてATL－2mRNA由来のcDNAライブラリーからADFのcDNAをクローニングしたところ，一種類のcDNAクローンが得られた。ADFのcDNAはN末端のMetを含めて105アミノ酸から成るポリペプチドをコードしており，ポリペプチド部分の分子量は11,739と計算された。ホモロジー検索の結果，ADFはチオレドキシン（Tx）の活性部位であるCys-Gly-Pro-Cys（CGPC）というアミノ酸配列を有しており，*Ecoli*のTxと26％，さらに最近報告されたラット，ウサギのTxとは，それぞれ89％，88％のホモロジーを有することが明らかになった

動物細胞および*E.coli*を用いてADF cDNAの発現を行ったところ，何れの系においても，cDNAから推測される分子量約12,000の蛋白質が発現し，IL－2Rα誘導活性が確認された。さらにTx活性であるところのインシュリン還元活性が確認されたことから，ADFはヒトTxそのものであることが明らかになった。*E.coli*を用いて調製したリコンビナントADF／ヒトTx（rADF／hTx）のin vitroの活性を検討したところ，rADF／hTxはインシュリンのほかに活性酸素種であるH_2O_2，cumenehydroperoxide，あるいはトリプシンに対する還元活性を有することが明らかになった。これらの活性は，活性部位のCysをSerに変換することにより消失し，逆にthioredoxin reductaseとNADPHから成る還元型Tx再生系を添加することにより促進されたことから，活性部位のCys残基の酸化還元反応を介した活性であることが示された。また，rADF／hTxは，S－S結合がランダムに架かることにより失活したRNaseAを活性化する活性も有しており，これはADF／hTxによるRNaseAのS－S結合の架け変え（リフォールディング）を意味する。

ADF活性の定義であったIL-2Rαの誘導も，実はADF／hTxの還元活性を介した核内転写因子NFκBの活性化に基づいていることが明らかになった。すなわち，ADF／hTxによりNFκBのDNAへの結合活性が増強されること，ADF／hTxによってNFκBの下流の遺伝子の転写が促進されること，これらの活性にはADF／hTxの活性部位のCys

残基が必須であることが示された。

ADF／hTxは酸化ストレスを伴う種々の細胞障害に対して防御的に働くことが明らかになった。すなわち，TNF α，H_2O_2，活性化好中球による培養細胞障害の系にADF／hTxを添加することにより障害が著しく抑制された。さらに，マウス虚血再潅流足浮腫モデルにおいても，投与したrADF／hTxによって有為に浮腫が抑制されたことから，in vivoにおいてもrADF／hTxの生体防御作用が確認された。ADF／hTxはH_2O_2，ウィルス感染等によって細胞内に誘導されることから，ADF／hTxは生体内で酸化ストレス等によって誘導され，酸化還元反応を介して生体を防御している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

三井彰君は，本論文において，インターロイキン2レセプターα鎖の誘導因子であるヒト成人T細胞白血病由来因子（ADF）の構造と構能について詳細な生化学的研究を行った。まず，ADFのcDNAのクローニングに成功し，ADFがチオレドキシン様の構造を持つ事を明らかにした。そして大腸菌内で産生させた組換え体を用いて，インシュリンの還元活性，トリプシンの阻害活性，蛋白質のリホールディング活性を有する事を見い出した。さらに，ADFのリンパ球に対する作用，核内転写因子NFκBの活性化作用，活性酸素障害の保護作用，虚血再潅流足浮腫の抑制作用を明確にした。

これらはADFの酸化還元反応を介した生理作用について重要な知見を提出したものであり，博士（理学）の学位論文として，価値あるものと認める。