The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	TAB2 Is Essential for Prevention of Apoptosis in Fetal Liver but Not for Interleukin-1 Signaling
Author(s)	山条, 秀樹
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43876
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　山条秀樹（さんじょうひでき）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　17620　号

学位授与年月日　平成15年3月25日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科生体制御医学専攻

学位論文名　TAB2 Is Essential for Prevention of Apoptosis in Fetal Liver but Not for Interleukin-1 Signaling
（TAK1-binding protein 2（TAB2）は胎児肝細胞におけるアポトーシスの阻止に必須だがIL-1のシグナル伝達には重要ではない）

論文審査委員　（主査）
教授　審良　静男

（副査）
教授　菊谷　仁　教授　平野　俊夫

論文内容の要旨

【目的】

炎症反応の惹起や免疫細胞の活性化等様々な機能を有することが知られるサイトカインInterleukin-1（IL-1）は、そのシグナル伝達経路においてMyD88、IRAKs、TRAF6といった分子を利用し、MAP kinaseならびにNF-κBを活性化して標的遺伝子の発現誘導を促し、多彩な生理作用を発揮する。近年TRAF6の下流で機能しMAP kinaseやNF-κBの活性化に関わる分子群が多数報告されているが、その詳細は依然として不明な点が多い。TAK1-binding protein 2（TAB2）はIL-1刺激依存的にTRAF6とMAPKKKの1つTAK1との結合を仲介し、MAP kinaseやNF-κBの活性化を制御するアダプター分子として同定され、IL-1シグナル伝達経路における関与が期待された。そこで本研究では、このTAB2に着目し、その生理的な機能や役割を明らかにする目的で、TAB2遺伝子欠損マウスを作製し、その解析を行った。

【方法ならびに成績】

常法に基づきTAB2欠損マウスを作製した。TAB2欠損マウスは正常に産まれてこなかった為、胎生致死であると考えられた。また驚いたことに、TAB2ヘテロ欠損マウスも生後2週以内に約7割が致死となった。胎仔を調べてみたところ、TAB2欠損マウスは胎生12.5日目までに全例死亡することが分かった。そこで胎生12.0日齢の野生型及びTAB2欠損マウスを用いて組織学的に比較解析を行ったところ、TAB2欠損マウスにおいて重篤な肝臓の変性が認められた。この肝臓を詳細に解析したところ、肝細胞において著明なアポトーシスならびに増殖障害が観察された。以上のことからTAB2欠損マウスが胎生致死となる主たる理由として胎児期における肝変性に起因するものと考えられた。興味深いことに、TAB2欠損マウスで観察されるこの所見は、これまでに報告されているNF-κB p65、IKKβ、NEMO/IKKγ欠損マウスで認められる所見と類似していた。これらの欠損マウスはTNFRIあるいはTNFαとの2重欠損マウスを作製することにより肝臓の変性並びにそれに伴う胎生致死を回避できることが報告されている。そこでTAB2/TNFα欠損マウスの作製を試み、胎生致死を回避できるかどうか検討した。その結果TAB2/TNFα欠損マウスを生存マウス中に確認することができなかった。以上のことからTAB2の胎児期肝臓における機能は、TNF

シグナルとはまた別の伝達経路で発揮されていることが推察された。

次に野生型及びTAB2欠損マウスより胎仔線維芽細胞を樹立し、IL-1、TNFα等の刺激に対する反応性について検討した。その結果、IL-6の産生、IκBα、COX-2等の発現誘導は、野生型及びTAB2欠損細胞の両者で同程度認められた。このことからTAB2欠損細胞においても、刺激に伴う細胞内シグナル伝達は正常である可能性が考えられた。そこでIL-1刺激によるMAP kinase及びNF-κBの活性化について検討を行ったところ、JNK、p38のリン酸化ならびにNF-κB DNA結合活性は、野生型及びTAB2欠損細胞の両者において有意な差は認められなかった。一方、IL-1刺激に伴うTAK1及びTAK1結合タンパクTAB1のリン酸化について、特異的抗体を用いたimmunoblotのリン酸化に伴うバンドシフトを指標に検討したところ、TAB2欠損細胞においてTAK1及びTAB1のバンドシフトは著明に減弱していることが分かった。以上のことからTAB2はTAK1及びTAB1の活性化制御に関与するものの、IL-1のシグナル伝達経路においては重要ではないことが示唆された。

【総括】

胎生期の発生分化過程において、様々な分子が部位もしくは時期特異的に発現し、分子独自の機能を発揮していることが予想される。TAB2欠損マウスの解析から、TAB2が意外にも胎児期の肝臓の恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかとなった。その一方で、TAB2がIL-1のシグナル伝達においてさほど重要ではないという知見は、TRAF6の周辺でTAB2以外の他の分子（群）がシグナル伝達を機能的に代償している可能性を示唆しており、様々な分子の相互作用による複雑な伝達様式の存在が予想される。TAB2欠損マウスは胎生致死となる為、成体マウスにおける機能や役割を解析することができなかった。組織特異的TAB2欠損マウスの作製ならびに解析は、TAB2が持つ未知の機能を明らかにする上で重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請論文は、これまでの研究からIL-1シグナル伝達機構における関与が考えられた分子TAB2について、生理的な役割を個体レベルで明らかにする目的で、遺伝子欠損マウスを作製し、解析を行ったものである。その結果、IL-1のシグナル伝達制御にTAB2は重要ではないこと、そしてTAB2が胎児期の発生過程、特に肝臓の恒常性維持に必須の分子であることが明らかとなった。このことは、TAB2がIL-1以外の未知の因子のシグナル伝達経路で重要な機能を司っていること、そしてその機能の発揮は個体の生存に不可欠であることを示唆している。生物が本来備え持つ恒常性の制御機構の一端をTAB2が担っていることを明らかにしたこの成果は、生命科学の発展に寄与するものと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。