



Title	IFN- γ or IFN- α Ameliorates Chronic Proliferative Dermatitis by Inducing Expression of Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex
Author(s)	田宮, 大也
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50488
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	田宮 大也
論文題名 Title	IFN- γ or IFN- α Ameliorates Chronic Proliferative Dermatitis by Inducing Expression of Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex (インターフェロン γ あるいは α はLUBAC発現量を増加させcpdm皮膚炎を改善させる)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
LUBAC (Linear Ubiquitin Chain Assembly Complex) はHOIP, HOIL-1L, SHARPINの3者からなるE3 ubiquitin ligaseであり、canonical NF-κB pathwayにおいて重要な役割を担う。SHARPINを欠損するマウスはcpdmマウスと呼ばれ慢性増殖性皮膚炎などを呈する。cpdmマウスが皮膚炎を生じる原因は未だ不明であるが、NF-κB活性が低下することでkeratinocyteにおけるapoptosisが亢進することが病態の一因である可能性がある。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
我々はHOIP遺伝子がインターフェロン誘導性の遺伝子に隣接することに注目し、IFN-γでkeratinocyteなどの細胞を刺激したところLUBAC発現の亢進が見られた。またIFN-γの刺激により、LUBACの3つのコンポーネントのうちHOIPとHOIL-1Lの転写が活性化した。SHARPINは転写レベルでは活性化されなかったが他のコンポーネントが増加することでタンパク質レベルにおいて安定化し増加することが明らかとなった。LUBACはNF-κB活性に重要であるためIFN-γがリガンド依存的なNF-κB活性を亢進させるかを確かめたところ、LUBACの増加によりTNF-αなどの刺激に対するNF-κB活性の増強が見られた。しかしHOIPの活性中心を欠損した細胞ではIFN-γによるリガンド依存的なNF-κBシグナルの増強が見られなかった。これらの知見から、IFN-γによるNF-κB活性増強はLUBACの活性増加を介したものであると考えられた。 cpdmマウスはLUBACのコンポーネントのうちSHARPINを欠損している。このcpdmマウス由来細胞に対して(in vitro)、またはcpdmマウス個体に対して(in vivo)、IFN-γを処理することでLUBAC増加とそれによる効果を見ることができ実験を行った。その結果、cpdmマウス由来細胞においてもIFN-γはHOIPとHOIL-1Lを増加させリガンド依存的なNF-κB活性を亢進させた。またcpdmマウス由来細胞ではTNF-α依存的なapoptosisが亢進しているがIFN-γによるLUBAC発現促進はそのapoptosisをある程度抑制した。よってcpdmマウスに対しin vitroそしてin vivoともにIFN-γはリガンド依存的なNF-κBシグナルを亢進させapoptosisを抑制することが明らかとなった。 cpdmマウスの病因としては、Th1/Th2のアンバランスも考えられるが、我々はkeratinocyteのapoptosis亢進が主な原因であると考え、cpdmマウスに対しIFN-γでLUBACを増やしapoptosisを減弱させれば皮膚炎が治るのではないかと仮説を立てIFN-γ皮下注射による治療を行った。実際に、cpdmマウスに3週間IFN-γを投与したところ、keratinocyteのapoptosisは減少し炎症細胞浸潤は抑制され、結果として、皮膚炎の改善を認めた。しかし、IFN-γ治療による効果がTh1/Th2バランスの改善によるものでないことを証明する必要がある。そこで、IFN-αによる刺激でもLUBAC発現増加がその効果は少ないながらもあることを確認した上で、IFN-γと同様に、IFN-α治療も施行しcpdm皮膚炎が改善することとTh1/Th2サイトカインに影響がないことを確認した。またIFN-γ投与によって炎症細胞が活性化し皮膚炎が増悪する可能性も考えられたが、TNF-α濃度を実際の皮膚組織内に相当すると考えられる濃度まで下げてin vitro実験を行うと、IFN-γ処理はTNF-αなどの炎症性サイトカイン産生亢進は起こさないが、apoptosisは抑制することが明らかとなった。このことはcpdmマウスにおいてはIFN-γ投与は炎症細胞活性化よりもapoptosisを抑制する効果の方が高いことを意味した。	
〔総 括(Conclusion)〕	
インターフェロンはLUBAC発現を促進させ、リガンド依存的なNF-κB活性の亢進とTNF-α刺激によるapoptosisの抑制を引き起こす。cpdmマウスへの投与では炎症細胞の活性化は起こさずにkeratinocyteでのapoptosisを抑制することで皮膚炎を改善させた。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田宮 大也		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	吉川 秀樹
	副 査 大阪大学教授	熊手 郷 淳
	副 査 大阪大学教授	竹田 潔
論文審査の結果の要旨 LUBACはHOIP, HOIL-1L, SHARPINからなるユビキチンリガーゼであり、NF-κBシグナルにおいて重要な役割を担う。著者らはIFN-γまたはαで細胞を刺激しLUBAC発現の亢進とTNF-αなどの刺激に対するNF-κB活性が増強することを示した。cpdmマウスはSHARPINを欠損しkeratinocyteのapoptosisが亢進することにより慢性皮膚炎を呈する。このcpdmマウスに対して、IFN-γまたはα皮下注射による治療を行ったところ、皮膚中のLUBACは増加、apoptosisは減少し、皮膚炎が改善することを示した。このことからIFNsによるcpdm皮膚炎治療効果はLUBACの活性亢進によるものと結論した。 以上、本論文はIFNsの新たな役割を明らかにしたと考えられ、審査の結果、本論文の著者は博士（医学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。		