Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Interferon-induced TRAIL-independent cell death in DNaseII-1- embryos |
| Author(s) | 北原, 雄輔 |
| Citation | 大阪大学, 2011, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/58140 |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【35】

| | |
|---|---|
| 氏　　名 | 北　原　雄　輔（きた はら ゆう すけ） |
| 博士の専攻分野の名称 | 博　士（医　学） |
| 学　位　記　番　号 | 第　２４３５７　号 |
| 学位授与年月日 | 平成23年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学系研究科生体生理医学専攻 |
| 学　位　論　文　名 | Interferon-induced TRAIL-independent cell death in *DNaseII*$^{-/-}$ embryos<br>（インターフェロンによるTRAIL非依存的な細胞死） |
| 論　文　審　査　委　員 | （主査）<br>教　授　米田　悦啓<br>（副査）<br>教　授　岩井　一宏　　教　授　金倉　　譲 |

## 論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

IFNαやIFNβなどのType I IFNは種々の細胞に抗ウイルス作用を附加するサイトカインであるが、この因子は多発性骨髄腫、腎癌などの様々ながん細胞に対して細胞死を誘導することも知られている。しかし、IFNによる細胞死の分子機構に関して十分な解明がなされておらず、本研究ではIFNがどのような分子機構で細胞死を誘導するのか解明することを目的とした。

〔　方法ならびに成績　〕

本来IFNによって死滅しないヒト上皮細胞にIFN受容体を強発現させると、この細胞はIFNによってカスパーゼ依存的なアポトーシスが誘導されることを見出した。また、翻訳阻害剤であるシクロヘキシミドはIFNによるアポトーシスを阻害したことから、IFNは新たな遺伝子発現を介してアポトーシスを誘導すると考えられた。そこで、マイクロアレイを用いてIFNによって発現誘導される遺伝子を網羅的に探索したところ、この細胞ではアポトーシス誘導因子であるTRAIL遺伝子の発現がIFNの処理により約3000倍上昇していた。ところで、DNase II遺伝子欠損マウスは未分解のDNAを蓄積したマクロファージから分泌されるIFNにより発生途上で極度の貧血を起こして死滅する。一方、IFN受容体を欠損させたDNase II、IFN-IR遺伝子二重欠損マウスはIFNのシグナル伝達が遮断され、このマウスは貧血を起こさずに誕生する。DNase II遺伝子欠損マウスにおいてTRAIL遺伝子の強い発現が認められたが、DNase II、IFN-IR遺伝子二重欠損マウスではその発現は抑制されていたことから、DNase II遺伝子欠損マウスにおいてもTRAIL遺伝子はIFN依存的に発現誘導されると結論した。そこで、DNase II、TRAIL両遺伝子を欠損するマウスの樹立を試みたが、このマウスはDNase II遺伝子欠損マウスと同様に発生途上、極度の貧血で死滅した。このことはIFNによる細胞死にTRAIL以外の分子が関与すること、もしくはTRAIL単独ではなく他の分子と協調して細胞死を誘導することを示している。

〔　総　　括　〕

IFN受容体を強発現させることによって、ヒト上皮細胞は容易にIFNで死滅するようになっ

た。また、Type I IFNは上皮細胞やDNase II遺伝子欠損マウスにおいてアポトーシス誘導因子TRAIL遺伝子の発現上昇を強く促すことを示した。しかし、TRAIL遺伝子を欠損させてもDNase II遺伝子欠損マウスの致死的な貧血は改善しなかったことから、IFNによるアポトーシスにはTRAIL以外の分子も関与していることを示している。

## 論文審査の結果の要旨

タイプ I インターフェロン（IFN）はある種のがん細胞に対して細胞障害性を発揮することが知られているが、その分子機構は殆ど明らかになっておらず、death factorの一つ、TRAILがその実行因子とも報告されている。本研究において、ヒト上皮細胞にIFN受容体を強発現させると、IFNの抗ウイルス活性に対する感受性は変化しないが、アポトーシス誘導活性に対してはその感受性が顕著に増強することを見出した。このIFNによるアポトーシスにはIRF1などの転写因子を介したアポトーシス特異的な遺伝子の転写制御とmTORによる翻訳制御が関与することが示唆された。上記に述べたTRAILもこのような制御を受ける遺伝子であった。ところで、DNase II遺伝子を欠損したマウスは未分解のDNAを蓄積したマクロファージから分泌されたIFNにより胚発生の途中に死滅する。申請者はDNase II欠損マウスとTRAIL欠損マウスを掛け合わせ、この系ではTRAIL以外の分子がIFNによるアポトーシスに関与することを明らかにした。

以上の知見は、IFNによる細胞死の分子機構の解明に重要な情報をもたらす研究であり学位の授与に値すると考えられる。