



Title	MTF-1標的遺伝子Caspase4によるNF κ Bを介した IL-6 アンプ活性化制御
Author(s)	大坪, 亮太
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59361
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	おお づば りょう た 大 坪 亮 太
博士の専攻分野の名称	博 士 (理学)
学 位 記 番 号	第 2 5 4 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学 位 論 文 名	MTF-1 標的遺伝子 Caspase4 による NF κ B を介した IL-6 アンブ活性化 制御 (A novel MTF-1 target gene Caspase4 regulates IL-6 Amplifier activation)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩井 一宏 (副査) 准教授 村上 正晃 教 授 審良 静男 教 授 米田 悦啓

論 文 内 容 の 要 旨

間葉系の I 型コラーゲン陽性細胞においてNF κ BとSTAT3が協調的に活性化すると大量のサイトカインやケモカインが発現する。この機構を私たちは『IL-6アンブ』とよんで研究をしている。IL-6アンブはもともとNF κ B活性化を誘導するIL-17AとSTAT3活性化を誘導するIL-6が線維芽細胞や血管内皮細胞に作用して炎症を誘導する機構：IL-17A誘導性IL-6信号のポジティブフィードバックとして発見された。その後の研究から、IL-6アンブは慢性炎症誘導の根本的な機構で特にMHCクラス2遺伝子にリンクした自己免疫疾患の発症に重要であることが判ってきた。しかし、IL-6アンブ活性化の分子レベルでの制御機構についてはよくわかっていない。炎症は細胞内に低酸素状態や酸化ストレスといった様々なストレスを誘導することが知られており、これらのストレスに対応して遊離亜鉛の量が増加することが判っている。Metal response element-binding transcription factor-1 (MTF-1) はこのような遊離亜鉛の増加を検知する亜鉛センサーとして機能し、標的遺伝子の転写の量を増加してストレスを減少させる転写因子である。私は、MTF-1が炎症誘導に重要なIL-6アンブ活性化を正に制御しているのではないかと仮定した。実際に、MTF-1を欠損させた細胞でIL-6アンブの活性化を調べると予想どおりその活性化が抑制された。また、サイトカイン誘導性の関節炎マウスモデルの局所にてshRNAを使ってMTF-1の発現抑制を誘導すると関節炎の発症が有意に抑制された。さらに、MTF-1欠損によってSTAT3シグナルは正常に活性化されるのに対して、NF κ BシグナルにおいてIKK(I κ B α Kinase)複合体の活性化より下流の減弱とp65核移行が有意に抑制されていた。MTF-1は転写因子のためMTF-1を欠損させた細胞を使ってマイクロアレイ実験を行った。その結果、MTF-1のIL-6アンブの活性化の標的遺伝子としてCaspase4 (Casp4)を発見した。実際にCasp4はMTF1が存在する時にIL-6, TNF α 刺激にて発現上昇した。

Casp4をshRNAによって欠損するとNF κ Bの活性化抑制とともにIL-6アンブの活性化を抑制した。さらに、サイトカイン誘導性の関節炎マウスモデルにて関節局所でCasp4の発現抑制を誘導すると関節炎の発症が有意に抑えられた。次いでCasp4がNF κ B伝達経路のどの段階に作用しているのかを解析したところ、Casp4はTAK1と結合していることが判った。以上の結果から、MTF-1依存的なCasp4の発現亢進はIKK複合体の活性化以降のNF κ Bシグナルを制御し、IL-6アンブを活性化させて自己免疫疾患を惹起することを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

IL-6アンブはIL-17A、IL-6の相乗効果でIL-6、炎症性ケモカインの過剰発現を惹起し、自己免疫疾患発症の要因として機能する。MTF-1は種々のストレスによって増加する遊離亜鉛を検知してストレスを減少させる転写因子である。炎症は種々のストレスを惹起するので、本研究ではMTF-1のIL-6アンブ活性化における役割を解析した。その結果、MTF-1は炎症反応において中心的な役割を担うNF κ Bの活性化を介して、IL-6アンブを活性化させて炎症性サイトカインやケモカインの発現を正に制御すること、そのNF κ Bの活性化には、MTF-1依存的なCaspase4(Casp4)の発現亢進が重要な役割を担っていることを示した。さらに、サイトカイン誘導性関節炎モデルマウスの関節局所でCasp4の発現を抑制したところ、関節炎発症が抑制された。以上から、本研究はMTF-1依存的なCasp4の発現亢進はIL-6アンブを活性化させて自己免疫疾患を惹起することを明確したものであり、学位に値するものと認める。