［別紙２］

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名　角田 茂

本論文は２章からなり、第１章では、IFN-γ、TNF-α、IL-1、IL-6 などの各種サイトカイン欠損マウスを用いて、可移植性腫瘍や化学発癌剤誘導腫瘍、自然発生腫瘍の排除に対しサイトカインの果たす役割について述べ、第２章では、IFN の増殖抑制作用を担う 2',5'-オリゴアデニル酸合成酵素（2-5OAS）遺伝子の解析、および遺伝子欠損マウスの作製について述べている。また、その前後に緒言および参考論文の記載がなされている。

論文申請者はまず、可移植性腫瘍である B16 メラノーマの実験的転移阻止における IFN-γの役割を検討した。その結果、IFN-γ欠損マウスでのみ転移の亢進が認められ、他のサイトカイン欠損マウスでは野生型と有意な差は認められなかったことから、IFN-γが転移阻止に重要な役割を果たしていることを明らかにした。しかし、IFN-γレセプター欠損マウスでは、B16 の転移率は野生型と同じであることがわかった。従って、IFN-γは B16 細胞の転移に対し、宿主の抗腫瘍免疫機能を活性化するのではなく、腫瘍増殖を直接阻害することにより転移を抑制していることがわかった。また、転移後の腫瘤形成の時期には、宿主側の抗腫瘍機構の活性化に IFN-γが関与していることを明らかにしている。

次に化学誘導発癌におけるサイトカインの役割を、化学発癌剤 MCA を IFN-γ、TNF-αKO マウスに投与して検討している。IFN-γKO マウスのみで発症の早期化が認められ、TNF-αKO マウスは野生型と同じであった。この結果、MCA 誘導発癌抑制においても IFN-γの重要性が明らかとなった。

自然発症腫瘍系としては、Apc^{Min} マウスにおける腸管ポリープ形成に対するサイトカインの役割を解析している。Apc^{Min} マウスと IFN-γ欠損マウスとを交配したところ、Apc^{Min} マウスと同様にポリープが形成され、IFN-γはポリープ抑制には関与していないことがわかった。TNF-α、IL-6、IL-1 欠損マウスでも同様であった。一方、IL-1 レセプターアンタゴニスト（Ra）欠損マウスとの交配では有意なポリープ形成の早期化が認められ、IL-1 の過剰シグナルはポリープの形成を促進することが初めて明らかにされた。さらに、COX-2 および核内受容体 PPARγの発現を検討し、PPARγの発現が IL-1Ra 欠損マウスで亢進

していることから、IL-1Ra によるポリープ形成抑制は PPAR γ を介している可能性を示唆している。

さらに論文申請者は、IFN の細胞増殖抑制作用を担う 2-5OAS の抗腫瘍作用を検討するために、遺伝子欠損マウスの作製を試みている。まず、2-5OAS 遺伝子の構造解析を行い、この遺伝子が多数の相同遺伝子からなるファミリーを形成することを明らかにし、新規のマウス 2-5OAS 遺伝子を６個クローニングすることに成功した。その結果、ヒトでは独立した４つのクラスの遺伝子であるものが、マウスではその中の２つのクラス（OAS1、OASL）で遺伝子増幅を起こしてサブファミリーを形成しており、少なくとも 11 の遺伝子からなることを明らかにした。これらの 2-5OAS ファミリー遺伝子の発現はそれぞれ特徴的な臓器特異性を示すことがわかった。組み換え蛋白質を用いた実験から、全ての 2-5OAS ファミリー分子は dsRNA との結合能を有しているが、マウス特有の遺伝子群は酵素活性を欠くことがわかり、古典的 2-5A システムの制御には関与していないことを示唆している。次に、2-5OAS 遺伝子ファミリーの中で最も発現の強く見られる *Oas1a* 遺伝子の標的遺伝子破壊を行い、生殖系列への伝達に成功した。今後、このマウスは 2-5OAS の個体における生理機能・抗腫瘍作用の解析に重要な役割を果たすことが期待される。

以上、本研究により、B16 メラノーマの転移、および MCA 誘導発癌の抑制には IFN-γ が、腸管ポリープ形成抑制には IL-1Ra が特に重要な役割を担っていることが初めて明らかとなり、発癌の予防、治療法の開発に大きく貢献することが期待される。また、マウスの 2-5OAS 遺伝子構造の解明と遺伝子欠損マウスの作製は、今後の機能解析への道を開くものである。

なお、本論文において B16 メラノーマの研究は田川陽一、柴田進和、南野昌信、岩倉洋一郎と、*Apc*^{Min} マウスの研究は須藤カツ子、宝来玲子、岩倉洋一郎と、2-5OAS の研究は柴田進和、岩倉洋一郎との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断した。

したがって、博士（獣医学）の学位を授与できると認める。