

論文題目 免疫系細胞の活性化と分化における IRF ファミリー転写因子の
役割の解析: リガンド / レセプターの制御を中心に

指導教官 谷口 維紹 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 10 年 4 月入学

医学博士課程 病因・病理学専攻

氏名 佐藤 浩二郎

TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)は、TNFファミリーリガンドに属する分子であり、多くの種類の腫瘍細胞にアポトーシスを誘導できることが知られている。近年、TRAILがのインターフェロン(IFN)により誘導されるという報告がいくつかなされたが、そのメカニズム及び、TRAILの生理的な役割については明らかではなかった。

まず、I型IFNの強力な誘導物質であるpoly I-Cをマウスに腹腔内投与することによりNK細胞及びT細胞表面にTRAILが誘導されることを見出し、実際にTRAIL依存性のナチュラルキラー活性を証明した。またこの誘導が、I型IFN受容体欠損マウスや、I型IFNのシグナル伝達に重要な転写因子複合体 interferon stimulated gene factor 3 (ISGF3)の構成因子であるIRF-9の欠損マウスでは認められないことを示した。

予想通り、この誘導はmRNAレベルで制御されており、マウスのTRAILプロモーターをクローニングしたところ、ISGF3が結合する配列であるinterferon stimulated response element (ISRE)が存在することを見出した。この領域を用いたゲルシフトアッセイ及びルシフェレースアッセイより、実際にISGF3がISREに特異的に結合すること、及びこのプロモーターがI型IFNに反応するためにはIRF-9が必須であることが明らかになった。

次に、I型IFNはウイルス感染時に誘導されるサイトカインであるため、ウイルス感染におけるTRAILの役割を検討した。TRAIL強制発現細胞をエフェクター、マウス胎児線維芽細胞をターゲットとしたクロムリリースアッセイを行い、ウイルス(encephalomyocarditis virus: EMCV)に感染したターゲットはTRAIL依存性に傷害されることを見出した。また、*in vivo*におけるEMCV感染実験を行い、抗TRAIL抗体を投与したマウスは生存期間が有意に短いことを

示した。実際第3病日における心臓のウイルスカ価を調べると、抗TRAIL抗体を投与したマウスではウイルスカ価が対照群の約10倍に増えていた。抗アジアロGM1抗体を投与して生体内のNK細胞を消失させたマウスでも、対照群の約10倍のウイルスカ価を示したが、抗アジアロGM1抗体と抗TRAIL抗体を併用した場合には、相加的な効果が認められず、このことからNK細胞上のTRAILがEMCV感染に対する防御に働いていることが示唆された。一方、パーフォリン欠損マウスや、T細胞を除去したマウスを用いた実験により、第3病日におけるEMCVに対する生体防御にはT細胞や、パーフォリンは関与していないことが示唆された。

I型IFNがNK細胞を活性化し、NK細胞の抗ウイルス作用を増強することは古くから知られてきたが、そのメカニズムに関しては殆ど知られていなかった。本研究によって、I型IFNが転写因子複合体ISGF3を介してNK細胞上にTRAILを誘導すること、またNK細胞上のTRAILが実際に抗ウイルス活性を発揮する可能性が示された。