論文の内容の要旨

論文題目 IRF ファミリー転写因子による IL-12 応答性の制御機構

指導教員 谷口維紹教授

東京大学大学院医学系研究科

平成14年4月入学

医学博士課程

病因病理学専攻

氏名 加野 真一

IL-12 は、病原体感染に対する免疫応答において重要な役割を担うサイトカインであり、主に、樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞から産生され、抗原刺激により活性化された CD4⁺T 細胞が Th1 細胞へと分化する過程で、必須の役割を果たす。 IL-12 の生理作用の発現には、リガンドと共に、その受容体の発現誘導が重要である。 本論文では、IRF (Interferon Regulatory Factor) ファミリー転写因子である IRF-5 およびIRF-1 による IL-12/IL-12 受容体システムの制御機構について解析を行った。

第1章では、抗原提示細胞において、IRF-5によるIL-12発現の制御を解析した。IL-12は、p40およびp35の2つのサブユニットからなるヘテロ二量体サイトカインである。 Inf-5遺伝子欠損マウス樹状細胞を用いて、Toll様受容体 (Toll-like receptor: TLR)のリガンドの1つである、非メチル化オリゴデオキシヌクレオチド (ODN)の CpG-Bで刺激したところ、IL-12p70産生が顕著に低下しており、IL-12を構成するp40、p35いずれのmRNA誘導も大きく低下していた。一方、IRF-1は、従来IL-12の誘導に必須とされてきたが、CpG-B刺激に対して、Inf-1遺伝子欠損マウス樹状細胞は、p35 mRNAの誘

導のみ低下していた。よって、樹状細胞においては、IRF-5 が、IL-12 発現誘導の根幹を担っている可能性が示唆された。実際、IRF-5 は、CpG-B 刺激に対して、p40 遺伝子プロモーターのIRF 結合配列 (ISRE: interferon-stimulated response element) に結合することが明らかとなった。さらに、Irf-5 遺伝子欠損マウスでは、in vivo での CD4⁺T 細胞による IFN-γ産生が障害されており、IRF-5 が、抗原提示細胞による IL-12 産生を介して、Th1 分化誘導に重要な役割を果たすことが示唆された。

第 2 章では、CD4'T 細胞において、IRF-1 による IL-12 受容体発現の制御を解析した。IL-12 受容体は、IL-12Rβ1 およびIL-12Rβ2 の 2 つのサブユニットから構成される。 未だ抗原刺激を受けていない、いわゆるナイーブ CD4'T 細胞が、抗原刺激により活性 化されると、IL-12 受容体の発現が誘導される。 Inf-1 遺伝子欠損マウス CD4'T 細胞では、IL-12 シグナル伝達の異常により IFN-γの産生が低下しており、IL-12 受容体の発現誘導を確認したところ、IL-12Rβ1 の発現が特に障害されていることが判明した。一方、Inf-5 遺伝子欠損 CD4'T 細胞においては、IL-12 受容体β1 の発現誘導は正常であった。また、これまで、IL-12 受容体の発現に重要であるとされてきた転写因子 T-bet は、IL-12Rβ1 の誘導には関与しないことがわかった。実際、IRF-1 は、活性化 CD4'T 細胞において、Il-12rβ1 遺伝子プロモーターの IRF 結合配列 (ISRE) に結合し、転写を活性化することがわかった。さらに、Inf-1 遺伝子欠損マウス CD4'T 細胞に、レトロウイルスベクターを用いて、IL-12Rβ1 を人為的に発現させると、IFN-γ産生の回復がみられた。よって、IRF-1 は、CD4'T 細胞において、Il-12rβ1 遺伝子の発現を制御し、Th1 分化誘導の根幹を担っていることが明らかとなった。

以上の研究により、IRF-5、IRF-1 は、それぞれ異なった細胞で異なった標的遺伝子を発現誘導しながら、協調的に、IL-12 による Th1 分化誘導を制御していることが示された。