

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 ストレス応答における IRF-3 転写因子の役割
副題目 紫外線照射によるアポトーシス制御機構の解析
指導教員 山本 一彦教授
東京大学大学院医学系研究科
平成 12 年 4 月入学
医学博士課程
内科学専攻
氏名 田中 紘

転写制御因子 IRF-3 は IFN-regulatory factor (IRF) ファミリー因子の 1 つで、ウイルス感染時の I 型 IFN (IFN- α , - β) の制御に重要である。これまでに、IRF-3 が DNA 損傷にも関与しうることが報告されているが、どのような役割を果たしているかについては全く不明である。本論文ではストレス応答における IRF-3 の役割の中で、特に紫外線照射によるアポトーシスの制御機構に関して検討した結果を報告する。

IRF-3 遺伝子欠損 (IRF-3^{-/-}) マウス由来の胎児線維芽細胞 (mouse embryonic fibroblast, 以下 MEF とする) を用いて、DNA 損傷におけるアポトーシス応答について調べたところ、IRF-3^{-/-}MEF は紫外線照射によるアポトーシスに抵抗性を示した。また、野生型 MEF において、紫外線照射により IRF-3 が細胞質から核内へ

移行し、転写活性を示すことが認められた。次に、紫外線照射によるアポトーシスに重要とされる p53 を介する経路において、IRF-3 がどのような役割を果たしているのかについて調べた。IRF-3^{-/-} MEF と p53^{-/-} MEF は、紫外線照射によるアポトーシスへの誘導に対し、共に抵抗性を示した。p53 の機能調節には、p53 タンパク質の発現量とリン酸化が重要であるが、IRF-3^{-/-} MEF でも、紫外線照射による p53 タンパク質の発現やリン酸化の増強が野生型 MEF と同様に認められた。興味深いことに、IRF-3^{-/-} MEF では、p53 の標的遺伝子であるプロアポトーティック因子の *Puma* や *Noxa* の mRNA の誘導が、野生型 MEF と比較して部分的に抑制されていた。一方、同じく p53 の標的遺伝子として知られる *p21^{Waf1/Cip1}* 及び *MDM2* の mRNA の誘導には著明な違いは認められなかった。以上の結果より、IRF-3 が p53 標的遺伝子誘導の一部に選択的に関与することが考えられる。一方で、注目に値するのは、IRF-3^{-/-} p53^{-/-} MEF では、紫外線照射によるアポトーシスに対して、それぞれの単独欠損 MEF と比較してより強い抵抗性を示したことであり、IRF-3 が、p53 とは独立したアポトーシス誘導経路にも寄与していることが示唆された。紫外線照射によるアポトーシスにおいて、上記の経路以外での IRF-3 の関与を追及するために、DNA マイクロアレイを行い、紫外線照射によって IRF-3 特異的に誘導される遺伝子を検索した。その結果、アポトーシスへの関与が報告されていた遺伝子 *p53bp2* が IRF-3 特異的に誘導される遺伝子の一つであることが判明した。さらに、マウス表皮への紫外線照射において、IRF-3^{-/-} マウスは野生型マウスと比べて、アポトーシスを起こした表皮細胞の数が有意に減少した。よって、生体においても、紫外線照射によるアポトーシスに IRF-3 が重要な役割を果たしていることが示唆された。

本研究により、IFN 系の制御に重要である転写因子 IRF-3 が、紫外線照射によるアポトーシスの制御機構にも密接に関与していることが明らかとなった。