

審査の結果の要旨

氏名 田中 紘

本研究は、ウイルス感染時の I 型 IFN (IFN- α , - β) の制御に重要である転写制御因子 IRF-3 のストレス応答における役割を明らかにするために、紫外線照射によるアポトーシスの制御機構に関して解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 各 IRF ファミリー遺伝子欠損マウス由来のマウス胎児線維芽細胞(MEF)を用いて、DNA 損傷によるアポトーシスについて解析した結果、IRF-3^{-/-} MEF のみが紫外線照射によるアポトーシスへの抵抗性を示した。従って、IRF-3 が紫外線照射によるアポトーシスに関与することが示された。
2. 内在性の IRF-3 が紫外線照射により核内へ移行することがイムノブロットにより示された。レポーター・アッセイの結果、紫外線照射により IRF-3 が転写活性を有することが示された。従って、紫外線照射により IRF-3 が活性化されることが示唆された。
3. ストレス因子によるアポトーシス誘導に重要である p53 経路における IRF-3 の役割について検討した結果、IRF-3 は、紫外線照射による p53 mRNA の誘導、p53 タンパク質の発現量及びリン酸化には関与していないが、p53 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 の誘導に部分的に関与していることが示された。さらに、紫外線照射によるアポトーシス誘導経路における IRF-3 と p53 の協調的な役割について、IRF-3^{-/-} p53^{-/-}MEF を新たに作成し解析した結果、IRF-3^{-/-} p53^{-/-}MEF 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 よりも強い抵抗性を示した。従って、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可能性が示唆された。

4. 上記の可能性を追求するために、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* が判明した。
5. 紫外線照射によるマウス表皮のアポトーシスについて解析した結果、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。従って、生体においても、紫外線照射によるアポトーシスに IRF-3 が関与していることが示された。

以上、本論文は *in vitro* 及び *in vivo* において、紫外線照射によるアポトーシスの制御機構における転写因子 IRF-3 の役割の一端を明らかにした。本研究はストレス応答のメカニズムの解明に重要な貢献を成すと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。