

審査の結果の要旨

氏名 水谷 龍明

本研究では、IFN- α/β (I型IFN)シグナルの負の調節因子である転写因子 IFN regulatory factor-2(IRF-2)に着目し、*Irf2* 遺伝子欠損マウスを用いて、I型IFNシグナルの造血系細胞分化に及ぼす影響を検討し、特に樹状細胞と赤血球の分化・増殖過程について解析したところ、下記の結果を得ている。

- 1、IRF-2 欠損マウスを用い、骨髄及び脾臓細胞を FACS 解析したところ、骨髄及び脾臓におけるミエロイド樹状細胞(CD11c⁺ MHCclassII⁺ CD8a⁻ 細胞)に特異的な分化抑制が示された。
- 2、IRF-2 欠損骨髄細胞を用いて骨髄移植実験を試みたところ、上記 1.と同様にミエロイド樹状細胞の分化が抑制され、IRF-2 欠損骨髄細胞の *in vitro* 培養実験においても樹状細胞の分化・増殖が抑制され、IRF-2 欠損骨髄細胞自身による異常が示唆された。
- 3、IRF-2 欠損骨髄細胞の *in vitro* 培養実験において、異常な I 型 IFN シグナルが検出された。そこで IRF-2/IFNAR1(I 型 IFN 受容体 1)両欠損マウスを作成し、樹状細胞分化を解析したところ、正常状態に回復したので、I 型 IFN シグナルによる樹状細胞分化抑制が示唆された。
- 4、IRF-2 欠損マウスを用い、抹消血中赤血球数を測定したところ、正球性正色素性貧血であることが示され、FACS 解析から赤芽球の分化段階でアポトーシスの亢進による分化・増殖抑制が起こっていることが示された。
- 5、IFNAR1 欠損マウスの抹消血中赤血球数が多血であることや、骨髄内における赤芽球の増加が検出されたので、IRF-2/IFNAR1 両欠損マウスを作成し、赤血球分化を解析したところ、貧血症状が回復した。従って、I 型 IFN シグナルによる赤芽球分化抑制が示唆された。
- 6、野生型骨髄細胞のエリスロポエチン(Epo)添加による赤芽球増殖を誘導する実験において、I 型 IFN を加えると、Bcl-xL の発現が抑制されることが

示された。IRF-2 欠損骨髄細胞においても Bcl-xL の発現が低下していることが示されたところから、I 型 IFN シグナルによって Epo 依存的 Bcl-xL の発現が抑制されアポトーシスが亢進し、赤芽球の分化・増殖を抑制していることが示唆された。

以上、本論文は IRF-2 による I 型 IFN シグナルの負の調節が、ミエロイド樹状細胞や赤血球の分化・増殖に重要であることが示された。赤血球分化抑制においては、I 型 IFN シグナルによる Bcl-xL の発現抑制の存在を明らかにし、これまで未知であった赤血球分化における I 型 IFN シグナルの役割を明らかにした。本研究は造血細胞の分化・増殖システムの理解を深めるための分子基盤として重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。