

広仁会賞 第21回 石川 秀明

題 名：Chronic Inflammation and Susceptibility to Bacterial Infections in Mice Lacking the polypeptide(p) 105 Precursor (NP- κ B1) but Expressing p50
(NF- κ B1 p105 前駆体欠損マウスでみられた慢性炎症と細菌への易感染性)

要旨：

NF- κ B1 は p105 前駆体として翻訳された後、カルボキシル側半分が失われて p50 となり、転写因子 NF- κ B (p50 と RelA の二量体) の構成要素のひとつとして機能する。p105 のカルボキシル側半分は I κ B と相同性のある領域を含むことから、NF- κ B の活性制御に関わっていることが示唆されたが、その生理的意義は明らかでなかった。遺伝子相同組織により p105 は産生されず p50 だけができる p105 欠損 (p105^{-/-}) マウスを作製したところ、生後 6 週頃から肺、肝臓にリンパ球浸潤を伴う慢性炎症所見が観察され、また細菌の日和見感染を起こして生後 3 ヶ月までに半数が死亡した。その他の病理学的所見としては、多発性末梢リンパ節腫脹および髄外造血による脾腫が観察された。LPS と IFN- γ 刺激後のマクロファージからのサイトカイン (IL-1b、IL-6、IL-10、GM-CSF、TNF- α など) 産生は顕著に抑制されていたが、抗 IgM 抗体または LPS 刺激による B リンパ球の増殖反応は亢進していた。抗 CD3 抗体または抗 CD3 抗体と抗 CD28 抗体刺激による T リンパ球の増殖反応は抑制されており、IL-2、IL-4、TNF- α などのサイトカイン産生も抑制されていた。p105^{-/-} マウスでは恒常的な p50 ホモ二量体と刺激後の NF- κ B 活性がそれぞれ増強していた。NF- κ B の標的遺伝子の中で、胸腺では G-CSF、GM-CSF、M-CSF、IL-2、TNF- β などの遺伝子発現が上昇していたが、マクロファージでは GM-CSF、TNF- α 、IL-6、ICAM-1 などの遺伝子発現が著明に抑制されていた。未刺激状態で NF- κ B 活性がない胸腺では p50 ホモ二量体が転写活性化因子として働くのに対し、恒常的に NF- κ B が活性化されているマクロファージでは転写活性化能の弱い p50 ホモ二量体が転写活性化能の強い NF- κ B と拮抗的に働き転写抑制因子として作用していると考えられた。以上の知見から p105 前駆体は p50 の活性制御に重要であり、他の I κ B (I κ B- α 、I κ B- β 、I κ Be、Bcl-3、p100 など) では補えない機能を持っていることが示唆された。また、p105 前駆体の欠損は細胞または組織によって異なった影響を与えた。本研究により NF- κ B1 は p105 前駆体として産生され、翻訳後修飾により p50 となることが生体のホメオスタシスにとって重要であることが示された。