

Bリンパ球の増殖抑制に関与する IFN/Daxx シグナル伝達系の解析

Involvement of Daxx in the regulation of IFN-induced suppression of Blymphocyte formation

○松田 正¹(¹北大院薬・衛生化学)

免疫系細胞の増殖分化過程における破綻は自己免疫疾患や白血病などの疾患として発症する可能性を秘めている。特に B 細胞の増殖分化を制御するサイトカインとして I 型インターフェロン (IFN) が知られている。IFN のレセプター以降のシグナル伝達系については他のサイトカインレセプター同様に Jak/STAT シグナル伝達系を利用することが知られている。IFN レセプターの重要な標的蛋白である STAT1 ノックアウトマウスにおいては免疫系細胞の増殖分化には何ら影響は認められなかった。さらに STAT1 ノックアウトマウスを用いることによって IFN による B 細胞のアポトーシスには STAT1 蛋白質は必要ないことも明らかにされた。最近, Max D. Cooper らにより IFN による B 細胞系造血の抑制には IFN により誘導される Daxx 蛋白質が必須であることが示された。Daxx は Fas 分子の細胞内ドメインに結合するアポトーシス誘導因子として同定されたが、ノックアウトマウスにおいては逆にアポトーシスにより胎生致死のフェノタイプを示すことが報告され、謎多い蛋白でもある。我々は Jak ファミリーキナーゼの ひとつ Tyk2 のノックアウトマウスを用いた研究により、IFN による Daxx 蛋白質の誘導、アポトーシスには Tyk2 が直接関与していることを明らかにしている。現在、この B 細胞アポトーシスメカニズムに Tyk2 および Daxx がどのように関わっているかという点に注目し研究を進めており、特に Daxx の転写翻訳後修飾および核局在性とアポトーシスの関連を中心に概説する。