

綜 説

IRF ファミリー転写因子による免疫系の制御

瀧 伸 介

信州大学大学院医学研究科移植免疫感染症学講座

Regulation of the Immune System by IRF Family Transcription Factors

Shinsuke TAKI

*Division of Immunology, Department of Immunology and Infectious Diseases,
Shinshu University Graduate School of Medicine***Key words**: natural immunity, dendritic cells, NK cells, gene expression, interferon

自然免疫, 樹状細胞, NK 細胞, 遺伝子発現, インターフェロン

I はじめに一獲得免疫と自然免疫

免疫系は外部からの生物学的な侵入に対して生体の恒常性を維持するために進化してきたシステムである。狭義の「免疫系」は、ほ乳類にその典型を見ることが出来るが、それは遺伝子組み替えを通じて後成的に作り上げられ、極めて高い特異性とほとんど無限とも言える多様性を有する抗原受容体（抗体およびT細胞受容体）を発現するリンパ球によって担われ、いわゆる免疫学的記憶を伴う。しかしながら、そのような伝統的な「免疫系」の理解はここ10年あまりの新たな知見によって、もはや生体防御システムとしての免疫系の全貌を捉えるには不十分であることが広く理解されるに至っている。現在、「免疫系」は、上で述べた「免疫系」（獲得免疫と呼ばれる）と、遺伝子組み替えによる多様性の生成を伴わない各種受容体によって感染源（や癌細胞、ストレス下にある自らの細胞）を認識しその排除に貢献する、いわゆる「自然免疫」システムを包含した重層的な生体防御システムとして捉えられている。後者は、脊椎動物以外の生物においてもやはり生体防御を担っており、進化的には「古い」システムと考えられているが、自身、哺乳動物において感染に対する初期防御機構として機能するのみならず、基本的には自己と非自己を認識する能力を持たない獲得免疫系にその応答するべき対象ならびに応答のモー

ドを instruct することで、効率的な生体防御を可能にしている¹⁾。

自然免疫を担う細胞は、たとえばマクロファージや好中球の様な貪食細胞、サイトカインや様々なケミカルメディエータを産生して多彩な生物反応を引き起こす肥満細胞、好酸球、好塩基球、ウイルス感染に対して中心的な働きを担い、また異系骨髄移植に対する拒絶においても critical な役割を果たすナチュラルキラー（NK）細胞などを含む。さらに、樹状細胞（dendritic cells; DC）として総称される一群の細胞は、その未熟な状態では効率的に細菌、ウイルスなどの感染源を貪食するが、マクロファージや好中球の様に殺菌作用がその機能の中心ではなく、それら感染源に特徴的な構造（pathogen-associated molecular patterns; PAMPs）によって、進化的に選択された前成的（生得的）な受容体（pattern recognition receptors; PRRs, その代表的なものが Toll 様受容体である²⁾）を介して活性化され近在のリンパ節に移動しT細胞の応答を発動させることが、最も重要な機能と考えられている。すなわち、DC は自然免疫系と獲得免疫をリンクさせる細胞の一つであり、インターロイキン-12 (IL-12) や IL-23（この二つのサイトカインはその p40サブユニットを share している）を産生し、抗原提示に必須の分子、MHC クラス II や B7-2/CD86などを発現することによって1型ヘルパーT (Th1) 細胞応答を開始する³⁾。

以上のように自然免疫系は、近年その生体防御における重要性がクローズアップされてきているが、かつ

別刷請求先：瀧 伸介 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学大学院医学研究科
移植免疫感染症学

て免疫学の研究対象が主として獲得免疫に関係する細胞群, 受容体であったことから, その理解はたとえば T, B細胞に比較して十分であるとは言えなかった。これに対して, 近年の自然免疫系に關与する細胞の分化, 機能や受容体, サイトカインの研究は著しい勢いで進んでいる。その全貌を紹介することは本レビューの範囲を越えるため, ここでは, その一端を紹介する目的で, 我々のグループが研究対象としているインターフェロン制御因子 (interferon regulatory factor; IRF) の自然免疫系における機能を最近の知見を中心にまとめる。

II IRF ファミリー転写因子

IRF 転写因子ファミリーは, その最初のメンバーである IRF-1 が1988年に報告されて以来, 現在では少なくとも9つのメンバーを数える (IRF-1~9)⁴⁾⁵⁾。その名称の由来は, IRF-1 がヒト・インターフェロン (IFN)- β 遺伝子のプロモータ部分に存在する制御配列 (IRF-E) に結合する因子として単離されたことによる。ただし, この配列に結合して IFN- β 遺伝子の発現調節を行うことについては, 現在ではむしろ IRF-3 や IRF-7 の方が重要であると考えられている⁶⁾。このファミリーのメンバーの特徴は, メンバー間で高いホモロジーを示す, N末端側にある DNA 結合ドメインにある。この部分の立体構造はすでに解明されており標的 DNA 配列 (IRF-E と呼ばれる) の認識機構も提唱されている⁷⁾⁸⁾。また一部のメンバーについては各メンバーに特徴的な機能を担うと信じられている C末端側のドメインについてもその立体構造が解析され, Ets ファミリーに属する転写因子やコアクティベータ p300/CBP との相互作用, 活性調節の分子機構も明らかになろうとしている^{9)~11)}。

IRF ファミリー転写因子の機能は多岐にわたるが, 興味深いことにその中には生体防御系, 免疫系の制御に関わるものが多く含まれている。たとえば, IRF-1 は, IL-12の発現を制御することによって Th1 細胞の分化に必須であることが分かっている¹²⁾。IRF-8 (IFN consensus sequence binding protein; ICSBP と呼ばれる) もまた IL-12産生の制御を介して Th1 細胞の分化に重要である¹³⁾¹⁴⁾。IRF-4 (リンパ球特異的 IRF; LS-IRF/Pip) もリンパ球の生存や活性化に加えて Th1/Th2 バランスの制御に重要であると考えられている^{15)~18)}。IRF-1, 4, 8 は, 一方で IFN- α/β や IL-12によって T細胞や NK細胞でその発現が誘

導されることが知られており¹⁹⁾, これらサイトカインの生理活性の少なくとも一部を担っているものと考えられる。これらのサイトカインによって活性化された Signal transducer and activator of transcription-4 (Stat4) が, これら IRF をコードする遺伝子のプロモータ領域に存在する IFN- γ activated sequence (GAS) に結合することで発現が誘導される。IFN- γ によって活性化される Stat1 もまた IRF-1 の発現を誘導し, 様々な IFN- γ 誘導遺伝子がこのような2段階の機構によって IRF-1 依存的に発現する。さらに, IRF-9 は, IFN- α/β による遺伝子発現誘導に必須な転写因子複合体 IFN-stimulated gene factor-3 (ISGF3) の γ サブユニットであり, Stat1, Stat2 と ternary complex を形成する²⁰⁾。そして, 上で触れたように IRF-3 や IRF-7 は, ウイルス感染に際しての IFN- α/β 遺伝子の発現に重要であるのみならず, 前者は Toll 様受容体 (TLR) を介したりポ多糖など細菌, ウイルス成分による IFN- β 遺伝子および IL-6, TNF- α などのいわゆる proinflammatory cytokines の発現誘導にも関与していることが分かっている²¹⁾。ここで挙げた IRF ファミリーの機能は報告されているもののごく一部であるが, これだけを見ても自然免疫におけるこのファミリーに属する転写因子の重要性は容易に見て取れる。

III IRF-2

IRF-2 は, IRF-1 の DNA 結合領域にホモロジーを示すタンパクとしてクローニングされ, 実際に IRF-1 とほとんど同一の標的配列 (IRF-E) に結合すること, *in vitro* で IRF-1 とともに強制発現すると IRF-E を含むプロモーターの転写活性を阻害することから, IRF-1 による転写活性化を競合的に阻害する機能を有すると考えられ, IRF-2 は転写抑制因子として位置づけられていた²²⁾。実際, たとえば cyclooxygenase-2 遺伝子の発現に関しては, IRF-2 は IRF-1 の作用を抑制しているようである²³⁾。しかしながら一方で, IRF-2 が転写活性化能を有することがいくつかの遺伝子, たとえばヒストン H4 や vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), gp91 phox などについて報告されており^{24)~26)}。IRF-2 を単純な転写抑制因子として捉えることでは不十分である。転写活性化因子としての IRF-2 機能に関しては, これらに加えて IRF-8 と協同的に機能して IL-12p40 遺伝子の発現を上昇させると言う報告があり¹⁴⁾, また

IRF-2 を欠損するマウス (IRF-2^{-/-}マウス²⁷⁾) のマクロファージでは LPS で誘導される IL-12p40 遺伝子の発現低下が認められる¹³⁾。これらの知見から IRF-1 や 8 とともに IRF-2 もまた IL-12 の発現に関わっているように思われるが、最近 IL-12 産生細胞としてマクロファージよりも重要であると考えられている DC において我々が再検討したところ、IRF-2 の欠損は IL-12p40 の産生に全く影響を受けなかったことから、IRF-2 の作用は細胞種特異的であるのかも知れない²⁸⁾。IRF-2 に関しては、その欠損マウスの多彩な表現型から、おそらくさらに多くの標的遺伝子が存在するものと思われる。以下、IRF-2^{-/-}マウスにおいて見られる免疫系の異常からその生理的な機能を考えてみる。

IV IRF-2^{-/-}マウスにおいて自然発症する炎症性皮膚疾患

我々は以前、C57BL/6 の遺伝的背景を持つ IRF-2^{-/-}マウスにおいて生後 7 週頃より、表皮の肥厚、真皮への単核細胞の浸潤、ならびに筋層を含む真皮深部～皮下組織における繊維化等を主徴とする炎症性皮膚疾患が、すべての個体で自然発症することを報告した²⁹⁾。この皮膚炎症は、すでに IRF-2 欠損マウスの最初の報告に記載があるものの、その当時は遺伝的背景が均一でなかったためか発症が遅く、しかもその頻度も低かった²⁷⁾。この皮膚炎症の発症が遺伝的背景の影響を受けることは、IRF-2^{-/-}マウスを、C57BL/6 以外の系統、たとえば BALB/c マウスに退交配した場合にはこの皮膚炎が見られないことから明らかである (未発表データ)。詳細は他の総説に譲るが³⁰⁾³¹⁾、この皮膚疾患は CD8⁺T 細胞に依存的であり、さらに IFN- α/β シグナルにも依存している。実際、IFN- α/β によって発現が上昇するいわゆる IFN 誘導遺伝子の多くが IRF-2^{-/-}マウス皮膚において自発的に、かつ高レベルで発現されており、従って IRF-2 の生理的機能の一つは、非感染状態においても僅かに産生されている IFN- α/β に対する細胞応答の抑制であると考えられる。興味深いことに、ヒトにおける T 細胞依存的な炎症性皮膚疾患として知られる乾癬の炎症局所では IFN- α/β シグナルが更新していることが報告されており³²⁾³³⁾、また一方、IRF-2 遺伝子は乾癬に対する感受性を規定する遺伝子の一つである PSORS3 (第 4 染色体上) の候補であり³⁴⁾、さらに乾癬患者皮膚では IRF-2 の発現パターンの変化が見られる³⁵⁾などの報告もあり、ヒト乾癬の少なくとも一部において

は IRF-2^{-/-}マウスの皮膚疾患のそれに類似する発症機構が寄与している可能性を示唆している。上記の発症を規定する背景遺伝子の同定と、発症の細胞、分子機構の解明は、従ってヒト乾癬の発症機序の理解へとつながる可能性を秘めている。

V IRF-2 と免疫細胞の発生分化

上記の皮膚疾患との関係はいまだ明らかではないものの、IRF-2^{-/-}マウスにおいてはいくつかの免疫担当細胞の異常が観察されている。まず、すでに他の研究グループによって報告されたように、IRF-2^{-/-}マウスは Th1 細胞の分化に異常が見られる³⁶⁾。上に述べたように、この原因は IL-12 産生の低下に求められているが、実際には DC の LPS や非メチル化 DNA によって誘導される IL-12 産生は、たとえばほとんど IL-12 を産生しない IRF-1^{-/-}マウスなどに比較して異常は認められない²⁸⁾。一方で、CD4⁺T 細胞にも異常はなさそうなので (Lohoff ら³⁶⁾および Hida 他未発表データ)、DC、T 細胞以外の細胞種における IRF-2 欠損がこの Th1 分化異常の原因であると考えられる。実際我々は最近、Th2 分化を強力に誘導するサイトカインである IL-4 を産生する IgE に対する受容体 (Fc ϵ RI) 陽性の細胞が IRF-2^{-/-}マウスで野生型マウスに比較して増加していることを見出しており (Hida 他未発表データ)、この細胞の性状の解析を進めるとともに、この細胞の増加が IRF-2^{-/-}マウスにおける Th1 分化異常を説明できるか否かについて検討中である。

DC は単一の細胞種ではなく、いくつかの異なる性状の細胞の総称である。マウスの場合、いわゆる myeloid 系 DC として知られ、CD11b/Mac-1 を細胞表面に発現する DC は、さらに CD4 分子の発現の有無に従って CD4⁺DC と double negative (DN) DC の二つの亜集団に分けられる³⁷⁾。DC の亜集団には、加えて、リンパ系 DC と呼ばれる CD8⁺DC やウイルス感染に応答して多量の IFN- α/β を産生する plasmacytoid DC (pDC) がある³⁷⁾。pDC を除いた 3 種の DC 亜集団に関しては、その機能の違いについて多くは知られていないが、IL-12 産生は主として CD8⁺DC によることは確かそうである³⁸⁾。残念ながらヒトでは CD4⁺DC は認められるものの CD8⁺DC 亜集団は同定されていない。マウス DC 上でも CD4、CD8 分子自体はともに機能は持っているわけではなさそうなので、ヒトにおける CD8⁺DC に対応する亜集団は必

ずしも CD8⁺である必要はなく、このことがヒトにおける DC 亜集団の同定を困難にしているのだろう。

DC 亜集団の機能的差異の解明は今後の課題であるが、その発生については比較的多くの情報が得られている。当初考えられたようにこれらの亜集団は異なる系列の細胞ではないが、その発生に必要な転写因子、シグナル分子には大きな違いがある。すなわち、TNF 受容体ファミリー分子の下流に位置して、その細胞内シグナル伝達に極めて重要なアダプター TRAF6³⁹⁾や転写抑制因子 Id2⁴⁰⁾⁴¹⁾、さらに上で述べた IRF-8/ICSBP⁴²⁾⁻⁴⁵⁾を欠損するマウスはいわゆる lymphoid-related CD8⁺DC を欠き、一方、別の転写因子 PU.1⁴⁶⁾や RelB⁴⁷⁾を欠損するマウスでは逆に myeloid DC すなわち CD8⁻DC が減少する。興味深いことに我々はごく最近 IRF-2^{-/-}マウスにおいては CD4⁺DC の分化に異常があり、脾臓ならび表皮においてこの亜集団の減少が見られることを見出した²⁸⁾。このことは DC 亜集団の分化発生における IRF-2 の機能は PU.1 や RelB のそれと関係があることを示唆しており、さらに IRF ファミリーに属するメンバーが異なる DC 亜集団の分化に関与していると言う観察は、血球細胞の分化経路の決定と言う観点からも興味深い。これら DC 亜集団の分化に重要な因子群については、残念ながらその作用機序はほとんど明らかではない。IRF-8 についても、CD8⁺DC が選択的にこの転写因子を発現していることが分かっているが、どのような機能を担っているのかは不明である。CD4⁺DC の分化に関しては、PU.1 や RelB の標的遺伝子が IRF-2 のそれと共通している可能性や、分化過程においていずれかが他の因子の上流もしくは下流において機能するなどが可能的な機構として挙げられよう。

先に述べたように、IRF-2 には常在的に産生される少量の IFN- α/β によって引き起こされる応答を抑制することによって生体の恒常性を保つという機能がある。我々が、IRF-2 と IFN- α/β の受容体 (IFNAR) をともに欠損する二重変異マウスを作製して検討したところ、皮膚疾患の消失とともに脾臓、表皮の CD4⁺DC の分化もまた回復していた²⁸⁾。従って、CD4⁺DC 分化に関する IRF-2 の機能はやはり IFN- α/β シグナルを抑制的に制御することであると考えられる。実際、IFN- α/β はヒト DC の分化を抑制するという報告もある⁴⁸⁾。これらの知見は、一般には DC や NK 細胞を活性化することで免疫応答を正にコントロールすると考えられている IFN- α/β が、IRF-2 によって

適切に制御されなければ生体防御機構に害をなす可能性があるということを示唆している。著者らは、ウイルス感染などによって急性的に大量に産生される IFN- α/β と恒常的に少量産生される IFN- α/β ではその制御機構が異なっており、IRF-2 は後者において重要な機能を担っているものと考えている。興味深いのは、炎症性の皮膚疾患と CD4⁺DC の分化異常がいずれも IFN- α/β シグナルに依存していることであり、CD4⁺DC の異常がこの皮膚疾患の発症機構の一部を構成している可能性が示唆される。もちろん、逆に皮膚における炎症の結果として DC 亜集団の分化異常が引き起こされた可能性も否定できないが、予備的な観察では皮膚疾患を全く発症しない BALB/c の遺伝的背景を持つ IRF-2 欠損マウスでも表皮 DC の分化異常が見られており、その可能性は高くないと考えている。

IRF-2^{-/-}マウスでは、DC 以外にも NK 細胞の分化不全が報告されている³⁶⁾。我々が詳細に検討したところでは、この不全は未熟な分化段階での分化停止によることが分かっている (投稿準備中)。NK 細胞の分化についてはまた IRF-1 が重要であり、IRF-1 は NK 前駆細胞中ではなく、NK 細胞化をサポートする骨髄内微小環境に必須であること、そしてそれは NK 分化に必須のサイトカイン IL-15 の発現誘導に IRF-1 が関与しているためであることを、我々自身が以前に報告している⁴⁹⁾。実際、その後 IL-15^{-/-}および IL-15 受容体 α 鎖欠損マウスにおける NK 細胞の分化異常が報告され、この知見は確認されている⁵⁰⁾⁵¹⁾。興味深いことに、IRF-2^{-/-}マウスにおける分化停止位置と IL-15^{-/-}マウスにおけるそれは異なっており、しかも前者では骨髄中の未熟 NK 細胞数は野生型のそれと比較してほとんど減少していないのに対して、後者では激減しており、IL-15 と IRF-2 の作用点は異なっていること、また IL-15 は NK 前駆細胞の増殖に重要であるが、IRF-2 はむしろ成熟の促進に機能していることが示唆されている (投稿準備中)。さらに我々の骨髄キメラを用いた解析より IRF-2 は NK 前駆細胞内で機能していることが分かっており、IRF-2 の NK 細胞分化における機能はこれまでに知られていないものである。加えて、IFN- α/β シグナルの抑制が CD4⁺DC 分化について重要な IRF-2 機能であったが、先に述べた IRF-2/IFNAR 二重欠損マウスにおいても NK 細胞の分化不全は回復せず²⁸⁾、DC 亜集団と NK 細胞における IRF-2 の異なる作用が明らかにな

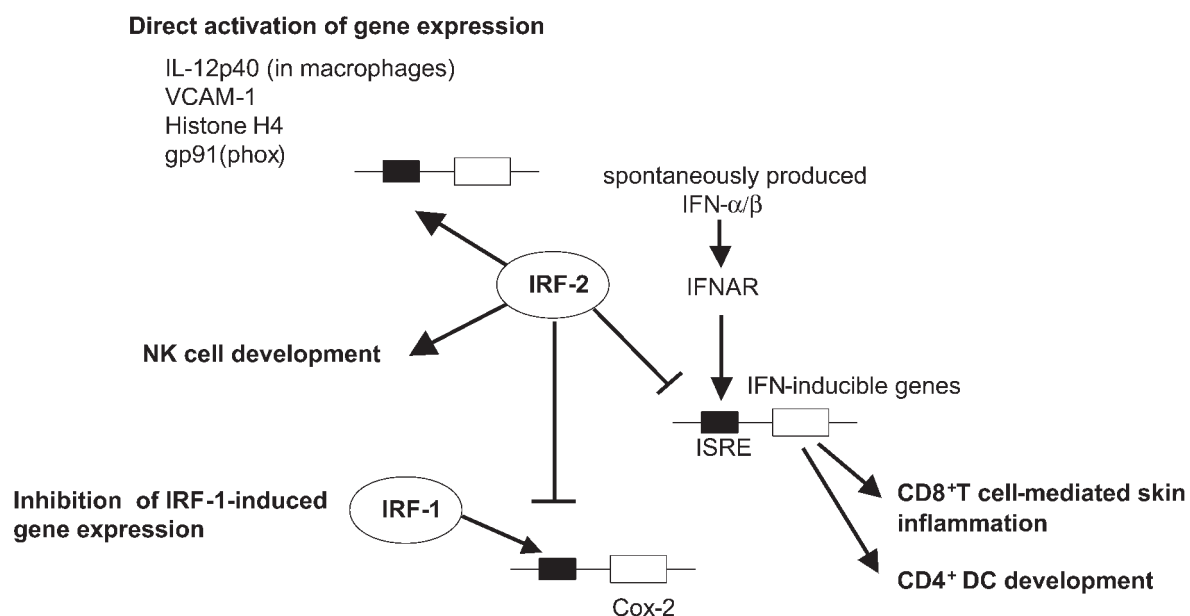


図1 IRF-2の多様な作用
詳細は本文参照。

っている。IRF-2の多様な作用を図1にまとめた。

VI 結 語

以上述べてきたように、IRF ファミリー転写因子は極めて広範な生体防御の局面において重要な機能を果たしている。その作用が余りにも多彩であるために、それぞれのメンバーが単一の標的遺伝子の発現を制御することによってそれらの作用を発現しているとは考えがたい。とすれば、どのような機構によってひとつの転写因子が、異なる細胞種において異なる遺伝子の発現制御を行っているのであろうか。おそらくは、他の転写因子との組み合わせのコンテキストで標的遺伝子が異なってくるのであろうと思われるが、このような機構の解明こそが、真に生体防御における遺伝子発現制御、さらに言えばゲノムネットワークを理解することにつながるものと思われる。IRF-2については、一方ではIFN- α/β シグナルの抑制、かたやおそらく直接的な標的遺伝子の発現制御を通じて免疫系の制御を行っていることを我々自身が直接関わって明らかに

してきた。さらに、IRF-2欠損によってもたらされる表現型の背景遺伝子による modulation をも明らかにすることも含めて、ひとつの転写因子の機能を追求することではあっても、それが複雑に交錯したゲノムネットワークを理解することに向けた着実な一歩であることを信じている。

VII 謝 辞

本学に奉職してすでに2年が過ぎた。幸い、学内外からの望外のサポートを得られ、最近信州に来てから開始した研究の一部を publish することが出来た。昨年末に旭総合研究棟に研究室を移し、ここ信州の地から成果を発信し続けようと、気持ちを新たにしているところである。本レビューに引用した研究のうち著者の関係したものは、旧任地である東京大学、千葉大学の関係諸氏、ならびに本学大学院医学研究科・移植免疫感染症学講座のスタッフ、大学院生との共同作業の成果である。最後に、本稿の執筆の機会をご提供下さった信州医学会に感謝の意を表したい。

文 献

- 1) Janeway CA, Medzhitov R: Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20: 197-216, 2002
- 2) Takeda K, Kaisho T, Akira S: Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21: 335-376, 2003
- 3) Trinchieri G: Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 3: 133-146, 2003
- 4) 瀧 伸介: IRF-1, 2. 齊藤 隆, 竹森利忠(編), *Bio Science 新用語ライブラリー「免疫」*. 第2版, pp 149-152,

羊土社, 東京, 2000

- 5) Taniguchi T, Ogasawara K, Takaoka A, Tanaka N : IRF family of transcription factors as regulators of host defense. *Annu Rev Immunol* 19 : 623-655, 2001
- 6) Servant MJ, Tenoever B, Lin R : Overlapping and distinct mechanisms regulating IRF-3 and IRF-7 function. *J Interferon Cytokine Res* 22 : 49-58, 2002
- 7) Escalante CR, Yie J, Thanos D, Aggarwal AK : Structure of IRF-1 with bound DNA reveals determinants of interferon regulation. *Nature* 391 : 103-106, 1998
- 8) Fujii Y, Shimizu T, Kusumoto M, Kyogoku Y, Taniguchi T, Hakoshima T : Crystal structure of an IRF-DNA complex reveals novel DNA recognition and cooperative binding to a tandem repeat of core sequences. *EMBO J* 18 : 5028-5041, 1999
- 9) Escalante CR, Brass AL, Pongubala JM, Shatova E, Shen L, Singh H, Aggarwal AK : Crystal structure of PU.1/IRF-4/DNA ternary complex. *Mol Cells* 10 : 1097-1105, 2002
- 10) Qin BY, Liu C, Lam SS, Srinath H, Delston R, Correia JJ, Derynck R, Lin K : Crystal structure of IRF-3 reveals mechanism of autoinhibition and virus-induced phosphoactivation. *Nat Struct Biol* 10 : 913-921, 2003
- 11) Takahashi K, Suzuki NN, Horiuchi M, Mori M, Suhara W, Okabe Y, Fukuhara Y, Terasawa H, Akira S, Fujita T, Inagaki F : X-ray crystal structure of IRF-3 and its functional implications. *Nat Struct Biol* 10 : 922-927, 2003
- 12) Taki S, Sato T, Ogasawara K, Fukuda T, Sato M, Hida S, Suzuki G, Mitsuyama M, Shin EH, Kojima S, Taniguchi T, Asano Y : Multistage regulation of Th1-type immune responses by the transcription factor IRF-1. *Immunity* 6 : 673-679, 1997
- 13) Salkowski CA, Kopydlowski K, Blanco J, Cody MJ, McNally R, Vogel SN : IL-12 is dysregulated in macrophages from IRF-1 and IRF-2 knockout mice. *J Immunol* 163 : 1529-1536, 1999
- 14) Wang IM, Contursi C, Masumi A, Ma X, Trinchieri G, Ozato K : An IFN- γ -inducible transcription factor, IFN consensus sequence binding protein (ICSBP), stimulates IL-12 p40 expression in macrophages. *J Immunol* 165 : 271-279, 2000
- 15) Hu CM, Jang SY, Fanzo JC, Pernis AB : Modulation of T cell cytokine production by interferon regulatory factor-4. *J Biol Chem* 277 : 49238-49246, 2002
- 16) Fanzo JC, Hu CM, Jang SY, Pernis AB : Regulation of lymphocyte apoptosis by interferon regulatory factor 4 (IRF-4). *J Exp Med* 197 : 303-314, 2003
- 17) Lu R, Medina KL, Lancki DW, Singh H : IRF-4,8 orchestrate the pre-B-to-B transition in lymphocyte development. *Genes Dev* 17 : 1703-1708, 2003
- 18) Tominaga N, Ohkusu-Tsukada K, Udono H, Abe R, Matsuyama T, Yui K : Development of Th1 and not Th2 immune responses in mice lacking IFN-regulatory factor-4. *Int Immunol* 15 : 1-10, 2003
- 19) Lehtonen A, Lund R, Lahesmaa R, Julkunen I, Sareneva T, Matikainen S : IFN- α and IL-12 activate IFN regulatory factor 1 (IRF-1), IRF-4, and IRF-8 gene expression in human NK and T cells. *Cytokine* 24 : 81-90, 2003
- 20) Kimura T, Kadokawa Y, Harada H, Matsumoto M, Sato M, Kashiwazaki Y, Tarutani M, Tan RS, Takasugi T, Matsuyama T, Mak TW, Noguchi S, Taniguchi T : Essential and non-redundant roles of p48 (ISGF3 γ) and IRF-1 in both type I and type II interferon responses, as revealed by gene targeting studies. *Genes Cells* 1 : 115-124, 1996
- 21) Ozato K, Tsujimura H, Tamura T : Toll-like receptor signaling and regulation of cytokine gene expression in the immune system. *Biotechniques (Suppl)* : 66-68, 70, 72 passim, 2002
- 22) Harada H, Kitagawa M, Tanaka N, Yamamoto H, Harada K, Ishihara M, Taniguchi T : Anti-oncogenic and oncogenic potentials of interferon regulatory factors-1 and -2. *Science* 259 : 971-974, 1993
- 23) Blanco JC, Contursi C, Salkowski CA, DeWitt DL, Ozato K, Vogel SN : Interferon regulatory factor (IRF)-1 and IRF-2 regulate interferon γ -dependent cyclooxygenase 2 expression. *J Exp Med* 191 : 2131-2144, 2000
- 24) Luo W, Skalnik DG : Interferon regulatory factor-2 directs transcription from the gp91phox promoter. *J Biol*

Chem 271 : 23445-23451, 1996

- 25) Jesse TL, LaChance R, Iademarco MF, Dean DC : Interferon regulatory factor-2 is a transcriptional activator in muscle where it regulates expression of vascular cell adhesion molecule-1. *J Cell Biol* 140 : 1265-1276, 1998
- 26) Vaughan PS, van der Meijden CM, Aziz F, Harada H, Taniguchi T, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS : Cell cycle regulation of histone H4 gene transcription requires the oncogenic factor IRF-2. *J Biol Chem* 273 : 194-199, 1998
- 27) Matsuyama T, Kimura T, Kitagawa M, Pfeffer K, Kawakami T, Watanabe N, Kundig TM, Amakawa R, Kishihara K, Wakeham A, Potter J, Furlonger LC, Narendran A, Suzuki H, Ohashi PS, Paige JC, Taniguchi T, Mak TK : Targeted disruption of IRF-1 or IRF-2 results in abnormal type I IFN gene induction and aberrant lymphocyte development. *Cell* 75 : 83-97, 1993
- 28) Ichikawa E, Hida S, Omatsu Y, Shimoyama S, Takahara K, Miyagawa S, Inaba K, Taki S : Defective development of splenic and epidermal CD4⁺ dendritic cells in mice deficient for IFN regulatory factor-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 3909-3914, 2004
- 29) Hida S, Ogasawara K, Sato K, Abe M, Takayanagi H, Yokochi T, Sato T, Hirose S, Shirai T, Taki S, Taniguchi T : CD8⁺ T cell-mediated skin disease in mice lacking IRF-2, the transcriptional attenuator of interferon- α/β signaling. *Immunity* 13 : 643-655, 2000
- 30) 肥田重明, 瀧 伸介 : 生理的 IFN シグナル制御の異常による皮膚炎症. *蛋白質・核酸・酵素* 47 : 2343-2348, 2002
- 31) Taki S : Type I interferons and autoimmunity : lessons from the clinic and from IRF-2-deficient mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 13 : 379-391, 2002
- 32) McKenzie RC, Sabin E, Szepietowski JC, Em Howie S, Forsey RJ, Gracie JA : The presence of IFN- α immunostained cells in the psoriatic epidermis. *Eur J Dermatol* 13 : 100-101, 2003
- 33) van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MC : In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol* 122 : 51-60, 2004
- 34) Foerster J, Nolte I, Schweiger S, Ehlert C, Bruinenberg M, Spaar K, van der Steege G, Mulder M, Kalscheuer V, Moser B, Kijas Z, Seeman P, Stander M, Sterry W, te Meerman G : Evaluation of the IRF-2 gene as a candidate for PSORS3. *J Invest Dermatol* 122 : 61-64, 2004
- 35) van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MC : Psoriatic lesional skin exhibits an aberrant expression pattern of interferon regulatory factor-2 (IRF-2). *J Pathol* 199 : 107-114, 2003
- 36) Lohoff M, Duncan GS, Ferrick D, Mittrucker HW, Bischof S, Pechtl S, Rollinghoff M, Schmitt E, Pahl A, Mak TW : Deficiency in the transcription factor interferon regulatory factor (IRF)-2 leads to severely compromised development of natural killer and T helper type 1 cells. *J Exp Med* 192 : 325-336, 2000
- 37) Ardavin C : Origin, precursors and differentiation of mouse dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 3 : 582-590, 2003
- 38) Hochrein H, Shortman K, Vremec D, Scott B, Hertzog P, O'Keefe M : Differential Production of IL-12, IFN- α and IFN- γ by Mouse Dendritic Cell Subsets. *J Immunol* 166 : 5448-5455, 2001
- 39) Kobayashi T, Walsh PT, Walsh MC, Speirs KM, Chiffolleau E, King CG, Hancock WW, Caamano JH, Hunter CA, Scott P, Turka LA, Choi Y : TRAF6 is a critical factor for dendritic cell maturation and development. *Immunity* 19 : 353-363, 2003
- 40) Hacker C, Kirsch RD, Ju XS, Hieronymus T, Gust TC, Kuhl C, Jorgas T, Kurz SM, Rose-John S, Yokota Y, Zenke M : Transcriptional profiling identifies Id2 function in dendritic cell development. *Nat Immunol* 4 : 380-386, 2003
- 41) Kusunoki T, Sugai M, Katakai T, Omatsu Y, Iyoda T, Inaba K, Nakahata T, Shimizu A, Yokota Y : TH2 dominance and defective development of a CD8⁺ dendritic cell subset in Id2-deficient mice. *J Allergy Clin Immunol* 111 : 136-142, 2003
- 42) Schiavoni G, Mattei F, Sestili P, Borghi P, Venditti M, Morse HC 3rd, Belardelli F, Gabriele L : ICSBP is essential for the development of mouse type I interferon-producing cells and for the generation and activation of CD8 α ⁺

- dendritic cells. *J Exp Med* 196 : 1415-1425, 2002
- 43) Aliberti J, Schulz O, Pennington DJ, Tsujimura H, Reis e Sousa C, Ozato K, Sher A : Essential role for ICSBP in the in vivo development of murine CD8 α ⁺ dendritic cells. *Blood* 101 : 305-310, 2003
- 44) Tsujimura H, Tamura T, Ozato K : Cutting edge : IFN consensus sequence binding protein/IFN regulatory factor 8 drives the development of type I IFN-producing plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 170 : 1131-1135, 2003
- 45) Schiavoni G, Mattei F, Borghi P, Sestili P, Venditti M, Morse HC 3rd, Belardelli F, Gabriele L : ICSBP is critically involved in the normal development and trafficking of Langerhans cells and dermal dendritic cells. *Blood* 103 : 2221-2228, 2004
- 46) Guerriero A, Langmuir PB, Spain LM, Scott EW : PU.1 is required for myeloid-derived but not lymphoid-derived dendritic cells. *Blood* 95 : 879-885, 2000
- 47) Wu L, D'Amico A, Winkel KD, Suter M, Lo D, Shortman K : RelB is essential for the development of myeloid-related CD8 α ⁻ dendritic cells but not of lymphoid-related CD8 α ⁺ dendritic cells. *Immunity* 9 : 839-847, 1998
- 48) McRae BL, Nagai T, Semnani RT, van Seventer JM, van Seventer GA : Interferon- α and - β inhibit the in vitro differentiation of immunocompetent human dendritic cells from CD14⁺ precursors. *Blood* 96 : 210-217, 2000
- 49) Ogasawara K, Hida S, Azimi N, Tagaya Y, Sato T, Yokochi-Fukuda T, Waldmann TA, Taniguchi T, Taki S : Requirement for IRF-1 in the microenvironment supporting development of natural killer cells. *Nature* 391 : 700-703, 1998
- 50) Lodolce JP, Boone DL, Chai S, Swain RE, Dassopoulos T, Trettin S, Ma A : IL-15 receptor maintains lymphoid homeostasis by supporting lymphocyte homing and proliferation. *Immunity* 9 : 669-676, 1998
- 51) Kennedy MK, Glaccum M, Brown SN, Butz EA, Viney JL, Embers M, Matsuki N, Charrier K, Sedger L, Willis CR, Brasel K, Morrissey PJ, Stocking K, Schuh JC, Joyce S, Peschon JJ : Reversible defects in natural killer and memory CD8 T cell lineages in interleukin 15-deficient mice. *J Exp Med* 191 : 771-780, 2000

(H 16. 4. 2 受稿)