

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床と研究 (1994.06) 71巻6号:1427～1433.

インターフェロン療法の基礎と臨床  
インターフェロンとは  
抗ウイルス作用

吉田逸朗

◆◆◆ 特集—インターフェロン療法の基礎と臨床 ◆◆◆

インターフェロンとは

# 抗 ウ イ ル ス 作 用

吉 田 逸 朗

## は じ め に

インターフェロン (IFN) の抗ウイルス作用発現の機序は、ウイルス感染の標的となる細胞を抗ウイルス状態に変える細胞レベルの機構と、免疫担当細胞を活性化してウイルスの排除を促進する個体レベルの機構の両者から成立している。IFN の細胞レベルでの抗ウイルス作用発現については、真核細胞における遺伝子発現調節機構ならびに細胞内シグナル伝達機構解明の観点から近年解析が大きく進展しており、また個体レベルについては、IFN を始めとする種々のサイトカインのネットワークの変動と生体の恒常性維持機構との関連性の観点から解析が進められている。細胞レベルの機構と個体レベルの機構は密接に関連しているが、本稿では、主として細胞レベルにおける IFN の抗ウイルス作用発現機構を中心に概説する。

### I. IFN の個体レベルでの抗ウイルス作用

I 型 IFN ( $\alpha, \beta, \omega$ ) ならびに II 型 IFN ( $\gamma$ ) が、

生体におけるウイルス感染防御因子として機能することについては、様々なウイルス感染系で観察されているが、その機構はウイルスと宿主との組み合わせや感染実験系の相違によって千差万別であり、一元的に論ずることはできない。図1に、著者らの研究室で観察された、マウスにおけるインフルエンザウイルス (IV) 感染に対する IFN- $\alpha/\beta$  の関与の1例を示す。

TDM (Trehalose-6, 6'-dimycolate) は結核菌細胞壁由来の糖脂質で Biological Response Modifier (BRM) の活性を有し、TDM で前処理したマウス (BALB/c) は処理後1週間目頃から IV の致死感染に対して強い抵抗性を示すようになる<sup>1)</sup>。図1に示したように、TDM は、まずマクロファージ (M $\phi$ ) に取り込まれてこれを活性化し、インターロイキン-2 (IL-2)、腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ )、および現在未同定の因子群が産生される。これらの因子はTリンパ球を活性化して、その増殖を促進する。この状態の個体に経鼻接種によって IV を感染させると、肺内に存在する活性化Tリンパ球のうちの、特にヘルパーTリンパ球 (Th) から IFN- $\alpha/\beta$  が産生さ

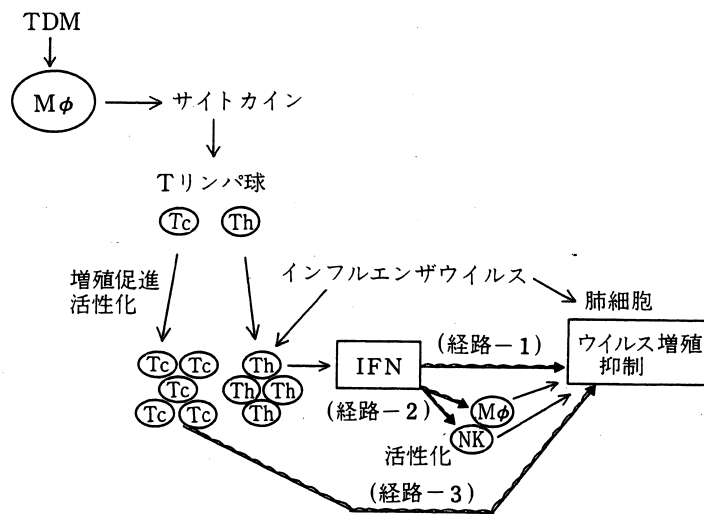


図 1 TDM によるインフルエンザウイルス感染抵抗性増強と IFN

表 1 IFNにより誘導される遺伝子群 (ISGs) (文献<sup>5)</sup>より引用)

名 称	機 能	誘導するIFN
2'-5' An 合成酵素ファミリー群	2-5 A 合成	$\alpha, \beta > \gamma$
P68 キナーゼ (PKR)	蛋白リン酸化	$\alpha, \beta > \gamma$
インドールアミン 2, 3-ジオキシゲナーゼ	トリプトファン分解	$\gamma > \alpha, \beta$
P56	トリプトファン-tRNA 合成	$\gamma > \alpha, \beta$
GBP/ $\gamma$ 67	グアニル酸結合	$\gamma > \alpha, \beta$
Mx ファミリー群	インフルエンザウイルス増殖抑制	$\alpha, \beta > \gamma$
IRF-1/ISGF2	転写開始因子	$\alpha, \beta, \gamma$
IRF-2	転写抑制因子	$\alpha, \beta$
MHC クラス I	免疫系因子	$\alpha, \beta, \gamma$
MHC クラス II	免疫系因子	$\gamma$
$\beta_2$ -ミクログロブリン	免疫系因子	$\alpha, \beta, \gamma$
IP 10	血小板第 4 因子関連	$\gamma > \alpha, \beta$
200 ファミリー	6 種類の遺伝子群	$\alpha, \beta$
6-16	未知	$\alpha, \beta > \gamma$
1-8/9-27	未知	$\alpha, \beta, \gamma$
C56, 561	未知	$\alpha, \beta > \gamma$
ISG54	未知	$\alpha, \beta > \gamma$
ISG15	未知	$\alpha, \beta > \gamma$

表 2 IFNによって阻害されるウイルス増殖過程 (文献<sup>7)</sup>より引用)

ウイルス	阻害されるウイルス増殖過程	関与する因子
DNAウイルス		
SV40	初期過程 (脱殻過程?)	未知
HSV	VP16による早期遺伝子転写開始 成熟ウイルスの細胞からの遊離	未知
ワクシニアウイルス	ウイルスRNAプールの維持	2-5AS
アデノウイルス	ウイルス mRNA の翻訳	PKR
HBV	ウイルス粒子アセンブリー (?)	未知
RNAウイルス		
VSV	ウイルス mRNA の蓄積	MxA 及び未知因子
メンゴウイルス	ウイルス mRNA プールの維持	2-5AS
EMCV	ウイルス mRNA の翻訳	PKR 及び未知因子
レオウイルス	ウイルス mRNA の翻訳	PKR 及び未知因子
インフルエンザウイルス	初期過程 (ウイルス mRNA の蓄積または初期翻訳)	MxA (マウスでは Mx1)
レトロウイルス	ウイルス DNA の組み込み前 ウイルスの発芽	未知

れる。この IFN は、肺細胞に直接作用してこれを抗ウイルス状態にし (図 1/経路-1), また NK 細胞, M $\phi$  を活性化して IV 排除機能を亢進させる (図 1/経路-2)。すなわち, TDM による IV 感染抵抗性増強機構に IFN- $\alpha/\beta$  が大きく関与しているといえる<sup>1)</sup>。この実験系では, IV に対する抗体産生の増強は認められないが, M $\phi$  の産生する未同定の因子群のなかに,  $\gamma \delta$  TCR<sup>+</sup> T リンパ球を特異的に活性化する因子が存在し, TDM による IV 感染抵抗性増強機構に IFN を介さない経路 (図 1/経路-3) も存在すると考えられる<sup>2)</sup>。これらの解析は, 個体レベルでの IFN の抗ウイルス作用発現機構の 1 断面を見たものであるが, 最近 IFN- $\gamma$  遺伝子および IFN- $\gamma$  受容体遺伝子を欠損したマウ

スが遺伝子ノックアウト法により作出され<sup>3,4)</sup>, ウイルス感染における個体レベルでの IFN の役割の解析は新しい段階を迎えた。こうした実験動物における, サイトカインネットワークの変動と免疫系との関連の解析によって, 個体レベルにおける IFN の役割はさらに詳細に解明されると思われる。

## II. IFN の細胞レベルでの抗ウイルス作用

IFN は種々の機能を有する細胞内因子の遺伝子発現を誘導することによって, その生物学的作用を発現する。IFN が誘導する遺伝子 (IFN stimulated genes, ISGs) は現在 20 種類以上が見出されており (表 1)<sup>5)</sup>, この ISGs の多様性が IFN の生物学的

作用の多様性を生み出している。ISGs のなかには遺伝子産物の機能が未知のものも含まれており、IFN の関与する生物学的現象は今後さらに拡大すると考えられる。細胞レベルにおける IFN の抗ウイルス作用に關与する主な ISGs 産物は、2'-5' オリゴアデニル酸合成酵素 (2-5AS), RNA 依存性蛋白リン酸化酵素 (PKR), Mx 因子などである (図 2)。

1. 2-5AS

2-5AS は、ヒト第12染色体上に遺伝子座があり、分子量の異なる4種類の酵素蛋白が存在する<sup>7)</sup>。IFN によって誘導された酵素蛋白は不活性型であり、ウイルスの増殖過程で形成される2本鎖 RNA と結合することによって活性化され、ATP を基質としてリボース環の2'位と5'位間にホスホジエステル結合を有するアデニル酸のオリゴマー (2-5A) を合成する。この特異な構造を持つ2-5A は、細胞内に不活性型で存在する RNA 分解酵素 (RNase L) と結合してこれを活性化する。従って、ウイルス由来の2本鎖 RNA が存在する場所において特異的に RNase L が活性化され、これがウイルス

RNA を分解することによってウイルス増殖抑制作用が発現する (図 2)。分子量の異なる2-5AS は細胞内での存在部位が異なっており、2-5A システムによるウイルス増殖抑制作用は増殖過程の異なる種々のウイルスに対応できると考えられる。(2-5A システムの詳細については宗川の総説<sup>8)</sup>を参照されたい。) IFN によって誘導されるホスホジエステラーゼは2-5A を分解する活性を有し、2-5A システムのネガティブフィードバックに与かるとともに、トランスファー RNA を分解して蛋白合成を阻害すると報告されているが<sup>9)</sup>、これがウイルス増殖抑制にどこまで寄与するかは不明である。最近、2-5A によって活性化される RNase L が細胞内に構成性に存在するのみならず、IFN によって誘導される ISGs 産物の一つであることが見出され<sup>10)</sup>、2-5A システムには少なくとも3種類の ISGs が関与することが判明した。

2. PKR

IFN によって誘導される PKR はセリン/スレオニン型の蛋白リン酸化酵素で、その遺伝子座はヒト

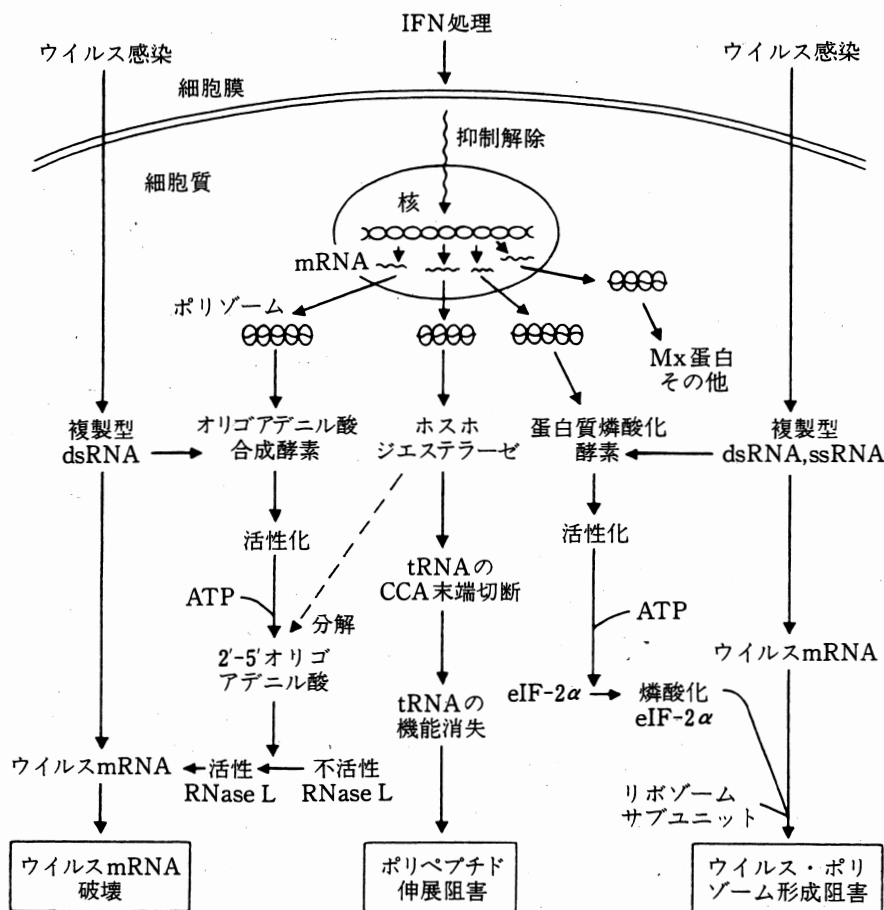


図 2 IFN の細胞レベルにおける抗ウイルス作用機構 (文献<sup>8)</sup>より改変して引用)

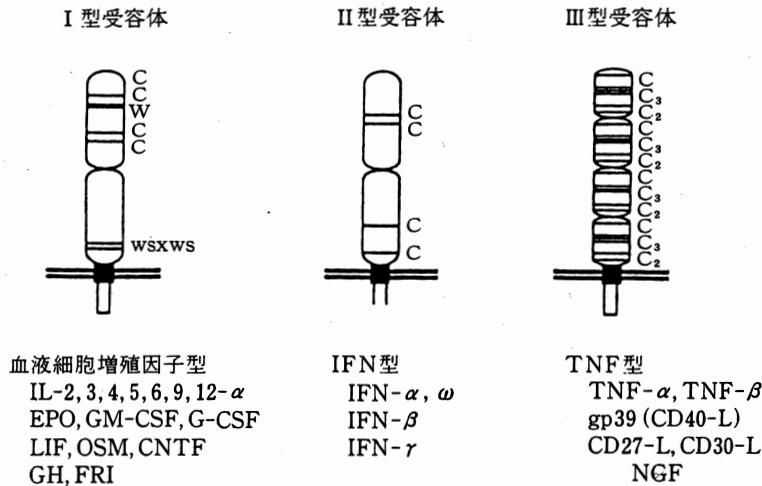


図 3-a サイトカイン受容体ファミリー (文献<sup>18)</sup>より引用)

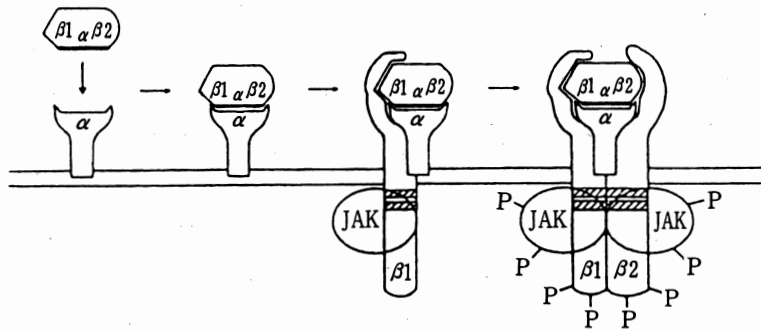


図 3-b サイトカインの結合による細胞表面因子の会合とシグナル発信モデル (文献<sup>21)</sup>より引用)

第2染色体上に存在する。PKRはウイルス由来の2本鎖RNAあるいは特定の高次構造を持つRNAと結合して活性化され、蛋白合成開始因子であるeIF-2 $\alpha$ をリン酸化してこれを不活化する(図2)。従って、2-5Aシステムの場合と同様に、PKRはウイルス由来のRNAが存在する場所において選択的に蛋白合成を抑制すると理解されていた。しかし、最近PKRを活性化する細胞側の因子が存在する可能性が報告された<sup>11)</sup>。この報告では、PKR遺伝子の発現とその活性化がアポトーシスによる細胞死を引き起こすことが観察されており、IFNの抗ウイルス作用と抗腫瘍作用を分子レベルで結び付ける現象として注目される。ただし、PKRの活性化によるアポトーシスの誘導がeIF-2 $\alpha$ のリン酸化による蛋白合成の阻害によるものであるのか、あるいはPKRによってリン酸化される未知の因子によるものであるのかは現時点では不明である。一方、アデノウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、ポリオウイルス、ワクシニアウイルス等については、ウイルス感染細胞内にPKRの活性化を阻害する因子が出現し、PKR

によるウイルス増殖抑制作用が抑制される現象が知られている<sup>12)</sup>。このことは、ウイルス感染系によってはIFNの抗ウイルス作用が発揮されない場合があることを示すと同時に、複数種のウイルスが重複感染する系では、本来IFNに感受性を有するウイルスであっても、IFNの抗ウイルス作用に抵抗する可能性があることを示すものである<sup>13)</sup>。

### 3. Mx 因子

インフルエンザウイルス(IV)感染に対する宿主側の抵抗性因子として見出されたMxもISGs産物の一つである(表1)。ヒトMxにはMxA, MxBの2種類の分子種が存在し、遺伝子座は第21染色体上にある。MxAおよびこれに対応するマウスMx1がGTPase活性を有すること<sup>14) 15)</sup>、更にGTPase活性がMxAによる抗ウイルス作用発現に必須であることは確認されたが<sup>16)</sup>、ウイルス増殖をどのような機構で抑制するののかの詳細は現時点では不明である。Mx因子群はIVの他に水疱性口内炎ウイルス(VSV)の増殖を強く抑制するが、ピコルナウイルス科、トガウイルス科のウイルスの増殖

は抑制されない。

#### 4. その他

IFN の細胞レベルでの抗ウイルス作用発現にかかわる現象には、上記の機構によるものの他に、表 2<sup>7)</sup>に示すように、ウイルスの脱殻過程の阻害、ウイルス粒子のアセンブリーの阻害、成熟ウイルスの細胞からの遊離過程の阻害等、現在その機構が全く解明されていない部分が存在する。すなわち、IFN の抗ウイルス作用発現機構は、個体レベルのみならず細胞レベルにおいても一元的に論ずることができない。機能未知の ISGs が存在することならびに既知の ISGs が関与する現象に未解明の機構が存在することと合わせて、IFN の作用機序の解明のためには、個々のウイルス感染系についての解析を更に進める必要がある。

### Ⅲ. 細胞内シグナル伝達と ISGs 発現誘導

IFN は細胞表面に存在する特異的受容体に結合することによって遺伝子発現促進のシグナルを発信し、細胞内シグナル伝達系を経て ISGs の発現が誘導される。

#### 1. IFN 受容体とシグナル発信

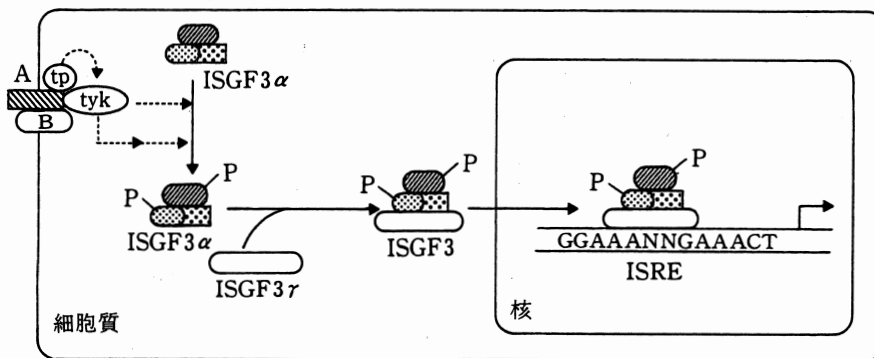
IFN を含む各サイトカインに対する受容体は、主としてその蛋白構造の比較から、現在 I~IV 型および TK 型の五つに型別されている<sup>17)</sup>。図 3-a<sup>18)</sup>に I~III 型受容体の構造モデルおよび主要なリガンドを示す。この他、IV 型受容体の主要リガンドは IL-1、TK 型受容体の主要リガンドは M-CSF 等である。II 型に分類される IFN 受容体には、IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\omega$  が結合する受容体 (IFNR-I) と、IFN- $\gamma$  が結合する受容体 (IFNR-II) とがあり、各々リガンド特異性

を有する。IFN が種特異性を示し、また、IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\omega$  と IFN- $\gamma$  との間に、ISGs および生物学的作用の乖離が見られる原因の一端は、この受容体のリガンド特異性にある。

細胞表面に $10^2 \sim 10^4$ 個のオーダーで存在する IFN 受容体のうちの数分子<sup>19)</sup>が IFN と結合すると、IFN の作用発現に繋がるシグナルの発信—すなわち、受容体分子近傍に存在するチロシン型蛋白リン酸化酵素 (TYK) の活性化—が引き起こされる (図 4)<sup>20)</sup>。しかしそのシグナル発信過程には、受容体分子とは別の IFN 受容体第 2 因子 (アクセサリー因子あるいは  $\beta$  鎖) と呼ばれる細胞表面因子の存在が必須である。多くのサイトカイン—サイトカイン受容体系において、サイトカインの受容体分子への結合に始まる複数の細胞表面因子群の会合が、シグナル発信の引き金を引くとする共通モデルが提唱されており (図 3-b)<sup>21)</sup>、IFN の場合もこのモデルに類似の機構でシグナル発信が行われると考えられる。最近 IFNR-II の第 2 因子の一つをコードする遺伝子が単離されたが<sup>22)</sup>、この遺伝子のコードする第 2 因子は、IFN- $\gamma$  による主要組織適合抗原複合体 (MHC-II) 遺伝子の発現誘導のシグナル発信には寄与したが、抗ウイルス作用に関わる ISGs の発現誘導には寄与しなかった。この事実は、IFN の抗ウイルス作用発現に対応する別の第 2 因子が存在することを示している。IFNR-I の第 2 因子は現時点では同定されていないが、IFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\omega$  の多様な生物学的作用に対応する複数の第 2 因子の存在が予想されるとともに、他のサイトカイン受容体と IFN 受容体とが共通の第 2 因子を有する可能性も否定できない。

#### 2. シグナル伝達と ISGs の発現誘導

IFN と受容体との結合に始まる細胞表面因子群の



A=IFN 受容体, B=第二因子, tp=チロシンフォスファターゼ, tyk=チロシンリン酸化酵素 (JAK-1 および Tyk-2), ISGF=IFN 誘導遺伝子転写促進因子, ISRE=IFN 誘導応答制御エレメント,  $\rightarrow$ =mRNA 転写

図 4 IFN- $\alpha/\beta$  によるシグナル伝達モデル (文献<sup>20)</sup>より改変して引用)

会合と細胞内部分の構造変化に伴って、まず最初にチロシン脱リン酸化酵素が活性化されるのに続いて<sup>23)</sup>、TYK が活性化されて ISGs の転写開始に繋がるとするモデル<sup>20)</sup>が提唱されている(図4)。活性化される TYK は、IFN- $\alpha/\beta$  の場合には JAK-1 および Tyk-2、IFN- $\gamma$  の場合には JAK-1 および JAK-2 であることが、最近確認された<sup>24)25)</sup>。すなわち、これら JAK ファミリーと呼ばれる TYK の活性化によって、ISGF (IFN stimulated gene factors) のリン酸化による活性型複合体への変換と核内への移行が引き起こされると考えられる。ただし、この IFN による細胞内シグナル伝達経路に関与すると考えられる PKC (protein kinase C)、PLC (phospholipase C) 等の因子群<sup>26)</sup>と、JAK ファミリーおよび ISGF との接点についての詳細は、現時点では明らかではない。

IFN- $\alpha/\beta$  によって細胞内に形成される活性型転写促進因子 ISGF3 は、分子量 113KDa、91KDa、84KDa (以上 ISGF3 $\alpha$ ) および 48KDa (ISGF3 $\gamma$ ) の四つのサブユニットから成る DNA 結合蛋白で、ISGs の上流に位置する ISRE (IFN stimulated response element) に特異的に結合し、ISGs の転写開始を促進する。また、IFN- $\gamma$  の場合には ISGF3 $\alpha$  を構成するサブユニットのうちの 91KDa の成分 (GAF, gamma-IFN activation factor) のみが活性化されて核内に移行し、GAS (gamma-IFN activation site) と呼ばれる塩基配列に結合して、転写開始を促進すると報告されている<sup>27)28)</sup>。

一方、IFN 遺伝子自体の転写開始促進因子として見出された IRF-1 (IFN regulatory factor 1)<sup>29)</sup> が、代表的な ISGs である 2-5AS や MHC-I 遺伝子の発現誘導における転写開始促進因子として機能すると報告されており<sup>30)</sup>、IFN による遺伝子発現誘導機構には多重の転写調節因子群が関与しているといえる。しかも、その転写調節因子群の1部は他のサイトカインシステムと重複していると考えられる。これらの遺伝子発現調節に与かる蛋白因子群の相互関係ならびに、蛋白因子と構造遺伝子上流に位置する調節 DNA 領域との相互作用の様式について、現在更に詳細な解析が進められている。

## お わ り に

以上、IFN の抗ウイルス作用発現機序について概説したが、「II. IFN の細胞レベルでの抗ウイルス作用」の項で記した、PKR の活性化阻害によってウイルスが IFN の抗ウイルス作用に抵抗する現象とは別

に、ウイルスが、その種保存戦略において、IFN を含むサイトカインシステムを積極的に利用する現象が見出されている。例えば EBV (Epstein Barr virus) が有する遺伝子 BCRF1 は、IL-10 と類似の機能を有する蛋白をコードしており、これによる IFN- $\gamma$  産生の抑制が、EBV によるリンパ腫発症の要因の一つになり得る<sup>31)</sup>。これはサイトカインシステムに対するウイルスの分子擬態の1例である。また、「III. 細胞内シグナル伝達と ISGs 発現誘導」の項で記した宿主側の転写開始促進機構と、ウイルス側の遺伝子発現調節機構との間の相同性によって、IFN を含むサイトカインシステムが細胞内でのウイルス増殖を亢進させる現象も見出されている。こうした分子レベル、細胞レベルでの現象に加えて、個体レベルにおいては、ウイルス感染による特定のサイトカインの誘発によってサイトカインネットワークが非正常状態となり、生体の恒常性維持機構に関わる種々の因子の変動が生ずると考えられる。その全体像の解明に向けて、更なる研究の進展が期待される。

## 文 献

- 1) Azuma, M., Suzutani, T., Sazaki, K. et al.: Role of interferon in the augmented resistance of Trehalose-6, 6'-dimycolate-treated mice to Influenza virus infection. *J. gen. Virol.*, 68: 835-843, 1987.
- 2) Sazaki, K., Yoshida, I., Azuma, M.: Mechanisms of augmented resistance of cyclosporin A-treated mice to Influenza virus infection by Trehalose-6, 6'-dimycolate. *Microbiol. Immunol.*, 36: 1061-1075, 1992.
- 3) Dalton, D.K., Pitts-Meek, S., Keshav, S. et al.: Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon- $\gamma$  genes. *Science*, 259: 1739-1742, 1993.
- 4) Huang, S., Hendriks, W., Althage, A. et al.: Immune response in mice that lack the interferon- $\gamma$  receptor. *Science*, 259: 1742-1745, 1993.
- 5) Sen, G.C., Lengyel, P.: The interferon system. *J. Biol. Chem.*, 267: 5017-5020, 1992.
- 6) 吉田逸朗, 東匡伸: インターフェロン概説. 薬局. 41巻6号: 769-776, 1990.
- 7) Staeheli, P.: Interferon-induced proteins and the antiviral state. *Adv. Virus Res.*, 38: 147-200, 1990.
- 8) 宗川吉汪: 2', 5'-オリゴアデニル酸合成酵素—遺伝子・酵素・機能. 蛋白質・核酸・酵素. 37巻14号: 2823-2831, 1992.
- 9) Schmidt, A., Chernajovsky, Y., Shulman, L. et al.: An interferon induced phosphodiesterase degrading (2'-5') oligoadenylate and the C-C-A terminus of tRNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 76: 4788-4792, 1979.
- 10) Zhou, A., Hassel, B.A., Silverman, R.H.: Expression cloning of 2-5A-dependent RNase: A uniquely regulated mediator of interferon action. *Cell*, 72: 753-765, 1993.
- 11) Lee, S.B., Esteban, M.: The interferon-induced double-stranded RNA-activated protein kinase induces apoptosis. *Virol.*, 199: 491-496, 1994.
- 12) Samuel, C.E.: Antiviral actions of interferon. *Virol.*,

- 183: 1-11, 1991.
- 13) 藤井暢弘: 宿主の抗ウイルス活性とウイルス感染—インターフェロン活性の変動. 蛋白質・核酸・酵素. 38巻1号: 36-45, 1993.
  - 14) Nakayama, M., Nagata, K., Kato, A., Ishihama, A.: Interferon-inducible mouse Mx1 protein that confers resistance to Influenza virus is GTPase. *J. Biol. Chem.*, 266: 21404-21408, 1991.
  - 15) Horisberger, M.A.: Interferon-induced human protein MxA is a GTPase which binds transiently to cellular proteins. *J. Virol.*, 66: 4705-4709, 1992.
  - 16) Pitossi, F., Blank, A., Schröder, A. et al.: A functional GTP-binding motif is necessary for antiviral activity of Mx proteins. *J. Virol.*, 67: 6726-6732, 1993.
  - 17) 佐藤憲子, 宮島篤, 新井賢一: サイトカインネットワークとチロシキナーゼ. *実験医学*. 11巻19号: 2550-2558, 1993.
  - 18) Paul, W.E., Seder, R.A.: Lymphocyte responses and cytokines. *Cell.*, 76: 241-251, 1994.
  - 19) 吉田逸朗: インターフェロンレセプター. *臨床医*, 19巻6号: 1540-1544, 1993.
  - 20) Velazquez, L., Fellous, M., Stark, G. et al.: A protein tyrosin kinase in the interferon  $\alpha/\beta$  signaling pathway. *Cell.*, 70: 313-322, 1992.
  - 21) Stahl, N., Yancopoulos, D.: The alphas, betas, and kinases of cytokine receptor complexes. *Cell.*, 74: 587-590, 1993.
  - 22) Soh, J., Donnelly, R.J., Mariano, T.M. et al.: Identification of a yeast artificial chromosome clone encoding an accessory factor for the human interferon  $\gamma$  receptor: Evidence for multiple accessory factors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 90: 8737-8741, 1993.
  - 23) David, M., Romero, G., Zhang, Z.Y. et al.: In vitro activation of the transcription factor ISGF3 by interferon  $\alpha$  involves a membrane associated tyrosine phosphatase and tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.*, 268: 6593-6599, 1993.
  - 24) Müller, M., Briscoe, J., Laxton, C. et al.: The protein tyrosine kinase JAK1 complements defects in interferon- $\alpha/\beta$  and- $\gamma$  signal transduction. *Nature.*, 366: 129-135, 1993.
  - 25) Watling, D., Guschin, D., Müller, M. et al.: Complementation by the protein tyrosine kinase JAK2 of a mutant cell line defective in the interferon  $\gamma$  signal transduction pathway. *Nature.*, 366: 166-170, 1993.
  - 26) 小出幸夫: インターフェロン $\gamma$ と抗原提示機能. *臨床免疫*. 23巻11号: 1543-1552, 1991.
  - 27) Thomas, D., Lew, D.L., Mirkovitch, J. et al.: Cytoplasmic activation of GAF, an IFN- $\gamma$ -regulated DNA-binding factor. *EMBO J.*, 10: 927-932, 1991.
  - 28) Shuai, K., Schindler, C., Prezioso, V.R.: Activation of transcription by IFN- $\gamma$ : Tyrosine phosphorylation of a 91-KD DNA binding protein. *Science.*, 258: 1808-1812, 1992.
  - 29) Tanaka, N., Taniguchi, T.: Cytokine gene regulation: Regulatory cis-elements and DNA binding factors involved in the interferon system. *Adv. Immunol.*, 52: 263-281, 1992.
  - 30) Reis, L.F.L., Harada, H., Wolchok, J.D. et al.: Critical role of a common transcription factor, IRF-1, in the regulation of IFN- $\beta$  and IFN-inducible genes. *EMBO J.*, 11: 185-193, 1992.
  - 31) Vieira, P., De Wall-Malefyt, R., Dang, M.N. et al.: Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: Homology to Epstein-Barr virus open reading frame BCRF1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 88: 1172-1176, 1991.
-