

## 論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	循環病態科学領域 腎臓病態内科学教育研究分野 氏名 奈川大輝
指導教授氏名	富田泰史
論文審査担当者	主 査 今泉忠淳 副 査 浅野クリスナ 副 査 藤井穂高
<p>(論文題目)</p> <p>Hypoxia-inducible factor-1<math>\alpha</math> suppresses the innate immune response in cultured human proximal tubular cells (低酸素誘導因子-1<math>\alpha</math>は培養ヒト近位尿細管細胞の自然免疫応答を抑制する)</p>	
<p>(論文審査の要旨) 900 字程度</p> <p>Retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) と melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA5) は二本鎖ウイルスに対する受容体であり、ウイルス感染に対する自然免疫応答において重要な役割を担っている。RIG-I と MDA5 は、BK ウイルスなどのウイルス腎症において近位尿細管上皮細胞 (RPTECs) に発現することが知られている。Hypoxia-inducible factor (HIF)-1<math>\alpha</math> は、細胞が低酸素環境に適応する際に発現する分子であるが、RPTECs の自然免疫応答における HIF-1<math>\alpha</math> の役割については明らかではない。申請者は、RPTECs の低酸素環境での自然免疫応答における HIF-1<math>\alpha</math> の役割について検討した。</p> <p>培養したヒト RPTECs に、ウイルス感染を模倣する試薬の合成二本鎖 RNA (poly IC) を添加し、正常酸素環境または低酸素環境で培養した。また、HIF-1<math>\alpha</math> を安定化させる塩化コバルトを添加した。インキュベーションの後、RIG-I、MDA5、Interferon-<math>\beta</math> (IFN-<math>\beta</math>)、Interleukin (IL)-6、Tumor-necrosis factor-<math>\alpha</math> (TNF-<math>\alpha</math>) の発現を、qRT-PCR 法、Western blotting 法を用いて評価した。また、RNA 干渉法を用いて、HIF-1<math>\alpha</math> の発現をノックダウンし、HIF-1<math>\alpha</math> の役割を検討した。さらに、細胞傷害性を LDH 活性で評価した。</p> <p>その結果、poly IC 刺激による RIG-I、MDA5、IFN-<math>\beta</math>、IL-6、TNF-<math>\alpha</math> の発現増加は、低酸素環境や塩化コバルトの添加により減少した。RNA 干渉法を用いて HIF-1<math>\alpha</math> の発現をノックダウンすると、poly IC による RIG-I、MDA5、IFN-<math>\beta</math>、IL-6、TNF-<math>\alpha</math> の発現は増加した。また、HIF-1<math>\alpha</math> のノックダウンは poly IC 刺激もしくは低酸素環境での細胞傷害性を増加させた。以上の結果から、RPTECs において低酸素環境では、HIF-1<math>\alpha</math> が poly IC 刺激による自然免疫応答を抑制し、細胞傷害を抑制することが示された。</p> <p>これらの結果は、RPTECs の抗ウイルス免疫応答における HIF-1<math>\alpha</math> の意義を明らかにした重要な新知見であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	In Vivo. 2023; 37 (6) :2437-2446.