

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	成育科学領域 小児病態学教育研究分野 氏名 千葉 友揮
指導教授氏名	伊藤 悦朗
論文審査担当者	主 査 村上 学 副 査 萱場 広之 副 査 澤村 大輔
<p>(論文題目) Retinoic acid-inducible gene-I-like receptor (RLR)-mediated antiviral innate immune responses in the lower respiratory tract: Roles of TRAF3 and TRAF5 (下気道におけるレチノイン酸誘導遺伝子-I 様受容体を介した抗ウイルス自然免疫応答: TRAF3 と TRAF5 の役割)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>自然免疫は、病原体が保持する病原体関連分子パターン (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) を、パターン認識受容体 (pattern recognition receptors; PRRs) が認識することで開始される。レチノイン酸誘導遺伝子-I (retinoic acid-inducible gene-I; RIG-I) 様受容体は PRRs のひとつである。RIG-I はリガンドを認識すると構造変化を起こし、mitochondrial antiviral signaling (MAVS) と相互作用し、tumor necrosis factor (TNF) receptor-associated factors (TRAFs) や、nuclear factor-<math>\kappa</math>B (NF-<math>\kappa</math>B)、interferon regulatory factor 3/7 (IRF 3/7) などの転写因子を活性化し、炎症性サイトカインや I 型インターフェロン (interferon; IFN) を産生し、抗ウイルス状態を作り出す。この RLR signaling において、TRAF2, 3, 5, 6 の関与が示唆されている。下気道の気管支上皮細胞 (bronchial epithelial cells; BECs)、肺胞上皮細胞 (pulmonary alveolar epithelial cells; AECs) も PRRs を発現している。気管支上皮細胞と肺胞上皮細胞における TRAF3 と TRAF5 に着目し、抗ウイルス応答における重要性について検討した。</p> <p>BECs、AECs 共に合成二本鎖 RNA (poly I:C) の導入に対して濃度依存的に IFN-<math>\beta</math> mRNA を発現したが、その傾向は BECs においてより顕著であり、両者での外来 RNA に対する感受性の違いを窺えた。TRAF3 または TRAF5 に対する RNA 干渉法の後に polyI:C を導入すると、両者で IFN-<math>\beta</math> mRNA の発現が有意に抑制された。Western blotting 法でこれら両タンパク質の発現を組織間 (食道、喉頭、気管支、肺、末梢血白血球) で比較検討したところ、特に気管支において発現が顕著であった。免疫組織化学では、BECs、AECs のいずれも TRAF3 の染色強度は TRAF5 のそれより強かった。いずれのタンパク質も BECs において強い陽性像を示した。</p> <p>以上、下気道においてRLR signalingが機能していることを確認した。RLR signaling活性はAECsよりもBECsで強いことか明らかとなった。その理由として、肺胞にはマクロファージ、樹状細胞、T細胞等の多様なエフェクター細胞が存在していることから、非免疫担当細胞であるAiSCsで行われる免疫応答への依存度が低いことが考えられた。下気道でのIFN-<math>\beta</math>産生にはTRAF3とTRAF5が寄与していることが判明し、その重要度は発現レベルと関連があることが分かった。すなわち、下気道の抗ウイルス自然免疫応答においては、気管支上皮細胞に存在するTRAF3およびTRAF5が重要な役割を果たしていることが証明されており、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Biochemical and Biophysical Research Communications