

## 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 弘野 浩司
指導教授氏名	伊藤 悦朗 教授
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 教授 副 査 大山 力 教授 副 査 富田泰史 教授
<p>(論文題目) Endothelial expression of fractalkine (CX3CL1) is induced by Toll-like receptor 3 signaling in cultured human glomerular endothelial cells(培養ヒト腎糸球体内皮細胞におけるフラクタルカイン(CX3CL1)の発現はトル様受容体3経路により誘導される。)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>膜結合型のフラクタルカイン/ CX3CL1 (Fkn) の発現がメサングウム細胞(MC)の TLR3/interferon regulatory factor (IRF)3 シグナル伝達を介して誘導されることが報告されているが、糸球体内皮細胞(GEC)における TLR3 シグナル伝達を介した Fkn 発現の詳細なメカニズムは解明されていない。本研究では、GEC の TLR3 シグナル伝達に関連した Fkn の発現とその制御機構を調べた。さらに、糸球体 Fkn 発現の影響は主にループス腎炎(LN)で主に研究されていることから、抗マラリア薬前処置を行い、GEC における TLR3 を介した Fkn の発現への影響を検討した。</p> <p>その結果、GEC において、poly IC 刺激は Fkn の発現を増加させた。TLR3, NF-<math>\kappa</math>B p65, IFN-<math>\beta</math>, IRF3 のノックダウンは poly IC による Fkn の発現を抑制した。クロロキンの前処理により、poly IC 刺激下での IFN-<math>\beta</math> の発現レベルが明らかに抑制された。しかし、デキサメサゾン (DEX) による細胞の前処置は、Fkn の発現には影響しなかった。また、クロロキンの前処理は poly IC 刺激による TLR3 の mRNA 発現を減少させたが、DEX の前処理は TLR3 の mRNA 発現への影響は認めなかった。</p> <p>さらに、本研究では培養ヒト GEC において poly IC は Fkn を誘導することが示された。また、NF-<math>\kappa</math>Bp65 または IRF3 のノックダウンのどちらも GEC における Fkn の polyIC 発現をほぼ等しく阻害することが確認された。これらの結果は GEC および MC の Fkn 発現に関連する異なる TLR3 を介したシグナル伝達カスケードが存在する可能性があることを示唆している。また、クロロキン前処理により、GEC において IFN-<math>\beta</math>、Fkn の mRNA およびタンパク質の発現が減少したが、DEX 前処理では IFN-B mRNA 発現がわずかに減少したのみで、Fkn の mRNA およびタンパク質の発現には影響しなかった。このことは、クロロキンが IFN-<math>\beta</math> 産生の初期段階で GEC における TLR3 シグナル伝達を阻害し、Fkn 発現を抑制できることを示唆している。また、TLR4 アゴニストとして LPS、TLR7 アゴニストとして R848、および TLR9 アゴニストとして CpG が GEC における Fkn 発現に影響を及ぼすかどうか検討した。Fkn mRNA の発現は、LPS と CpG によって誘導されたが、R848 によっては誘導されないことが確認された。</p> <p>今回検討した GEC での TLR3 を起点とする Fkn 発現の制御は、将来的な腎炎における新規の治療法の可能性を示したものであり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Clinical and Experimental Nephrology

※論文題目が英文の場合は ( ) 内に和訳を付記する。

※論文審査の要旨は 900 字程度で本ページ 1 枚以内とする。

※論文審査の要旨の最後には、～「学位授与に値する。」と記入する。