

## 論文審査の要旨(甲)

|   |  |
|---|--|
| 申請者領域・分野 氏名   | 機能再建・再生科学領域<br>運動機能病態修復学 教育研究分野 氏名 猿賀 達郎                   |
| 指導教授氏名  | 石橋 恭之  |
| 論文審査担当者   | 主 査 新岡 丈典<br>副 査 照井 君典 副 査 玉井 佳子                           |
| (論文題目) Role of MDA5 in regulating CXCL10 expression induced by TLR3 signaling in human rheumatoid fibroblast-like synoviocytes<br>(関節リウマチ患者由来滑膜細胞における Toll-like receptor 3 を介した CXCL10 の産生に対する MDA5 の意義)  |  |
| (論文審査の要旨)<br>Toll-like receptor (TLR) は自然免疫応答における主要な受容体であり、TLR3 は double-stranded RNA (dsRNA) を認識する。Interferon- $\beta$ (IFN- $\beta$ ) は自然免疫応答における主要なサイトカインであり、数百の IFN-stimulated genes (ISGs) を発現することで機能する。ISGs の一つである melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) は dsRNA の受容体であり、炎症反応の制御分子の一つでもある。C-X-C motif interferon ligand 10 (CXCL10) は Th1 型 T 細胞浸潤に関与するケモカインで、CXCL10-CXC receptor 3 軸は RA の病態に関与するとされているが、その制御機構は不明である。本研究の目的は、関節リウマチ患者由来滑膜細胞 (rheumatoid fibroblast-like synoviocytes: RFLS) における CXCL10 の発現に、TLR3 と MDA5 が関与しているかを検討することである。RFLS を培養し、dsRNA である polyinosinic-polycytidylic acid (polyI:C) および IFN- $\beta$ 中和抗体 / MDA5 の small interfering RNA (siRNA) を添加し、IFN- $\beta$ および MDA5/CXCL10 の mRNA およびタンパク質の発現量を、定量的 reverse transcription-PCR、Western blotting および ELISA を用いて解析した。TLR3/IFN- $\beta$ /CXCL10 の発現量は polyI:C の濃度に依存して亢進し、IFN- $\beta$ の mRNA の発現量は 4 時間および MDA5/CXCL10 の mRNA およびタンパク質の発現量は 16 時間で最大となった。polyI:C 添加時において、IFN- $\beta$ 中和抗体/siRNA の添加により、MDA5/CXCL10 の mRNA およびタンパク質の発現量は有意に低下した。以上の結果より、関節リウマチの滑膜炎において TLR3/IFN- $\beta$ /CXCL10 という未知の炎症経路が存在し、MDA5 が部分的にこの炎症経路を制御している可能性が示唆された。本研究は、MDA5 が関節リウマチの有用な治療標的となり得る新たな可能性を提供しており、学位授与に値する。 |  |
| 公表雑誌等名  | Mol Biol Rep. 2021 Jan 2. doi: 10.1007/s11033-020-06069-z. |

※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。