

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域・呼吸病態内科学教育研究分野 白鳥俊博
指導教授氏名	田坂 定智
論文審査担当者	主 査 松原 篤 副 査 照井 君典 副 査 上野 伸哉
(論文題目) ISG56 is involved in CXCL10 expression induced by TLR3 signaling in BEAS-2B bronchial epithelial cells (BEAS-2B気道上皮細胞におけるTLR3シグナルによるCXCL10発現誘導へのISG56の関与について)	
(論文審査の要旨) <p>気道上皮細胞はウイルス感染に対する免疫応答において重要な役割を果たしており、気道上皮のエンドソーム内に発現する Toll-like receptor 3 (TLR3) は、ウイルスの二本鎖 RNA(dsRNA)を認識し、IFN-stimulated genes(ISGs)を誘導することにより抗ウイルス効果を発揮する。これまで、TLR3 のリガンドである polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC)が、気道上皮細胞で CXCL10 の発現を誘導することや、ISG56 が気道上皮細胞の抗ウイルス応答、炎症反応に関与していることが示唆されている。しかし、BEAS-2B 細胞における TLR3 シグナル伝達によって誘導される CXCL10 発現への ISG56 の関与については解明されていない。本研究では、気道上皮細胞における ISG56 の発現と CXCL10 産生におけるその役割を検討した。</p> <p>BEAS-2B 気道上皮細胞の培養下に、TLR3、interferon-β(IFN-β)、ISG56 に対する RNA 干渉を行い48時間のインキュベートの後に poly IC を添加した。poly IC 処理2時間後に IFN-β の mRNA、16時間後に CXCL10、ISG56、CXCL1 の mRNA、24 時間後に CXCL10、ISG56 のタンパク質をそれぞれ、リアルタイム polymerase chain reaction (PCR)、Western blotting、ELISA にて測定した。その結果、① poly IC は BEAS-2B 細胞において時間・濃度依存性に ISG56 の発現を誘導し、IFN-β の発現は ISG56 よりも早く誘導された。② TLR3、IFN-β の knockdown は poly IC による CXCL10、ISG56 の発現を減弱させた。③ ISG56 の knock down は CXCL1、IFN-β の mRNA の発現には影響しないが、CXCL10 の mRNA、タンパク質発現を減弱させた。</p> <p>以上のことから、気道上皮細胞において ISG56 は TLR3 を起点として poly IC により時間・濃度依存性に誘導され CXCL10 の発現に大きく関与することが明らかとなり、この制御機構が抗ウイルス免疫反応、及び炎症性疾患において重要な役割を果たす可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、自然免疫系における CXCL10 発現機構の解明に重要な情報を与えるものであり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Experimental lung research. 2020, 46(6), 195-202