

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 氏名 中田 真道	腎臓病態内科学分野
指導教授氏名	富田 泰史	
論文審査担当者	主 査 藤井 穂高	副 査 大門 眞
	副 査 村上 学	
<p>(論文題目)</p> <p>PolyIC induces retinoic acid-inducible gene-I and melanoma differentiation-associated gene 5 and modulates inflammation in podocytes.</p> <p>(PolyIC はヒトポドサイトにおいて細胞質内パターン認識受容体の発現を誘導し炎症反応を惹起する)</p>		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>本研究では、糸球体ろ過の最終障壁となる上皮細胞であるポドサイトに、ウイルス感染を模倣する分子である人工二重鎖 RNA の polyinosinic-polycytidylic acid (polyIC) を添加し、病原体特有の分子を認識するパターン認識受容体分子群の一つである retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I)-like receptors (RLRs) のメンバーであり細胞質に存在する RIG-I と melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) の発現や炎症反応の惹起について解析し、RLRs のポドサイト障害への関与について検討した。</p> <p>ポドサイトへの polyIC の添加により、RIG-I と MDA5 の mRNA ならびに蛋白の発現は、時間依存的かつ濃度依存的に増加した。<i>IFN-β</i> ならびに <i>IL-6</i> の mRNA 発現も polyIC により増加した。ポドサイトにおいて RIG-I または MDA5 をノックダウンした後、同様に polyIC で刺激したところ、いずれの場合も <i>IFN-β</i> の発現は減弱した。一方で、<i>IL-6</i> の発現の減弱は MDA5 のノックダウンでのみ観察され、RIG-I のノックダウンでは認められなかった。また、polyIC 刺激により、ポドサイトのアクチン再構成が引き起こされたが、RIG-I あるいは MDA5 のノックダウンで一部軽減した。これらの結果から、ウイルス感染によるポドサイトへの直接作用において RIG-I と MDA5 は一定の役割を担うことが示唆された。</p> <p>メサンギウム細胞、糸球体内皮細胞などの腎固有細胞において polyIC が RIG-I や MDA5 遺伝子発現を誘導することは知られていたが、ポドサイトにおいても同様の応答機構があるか否かは不明であった。本研究は、この点を初めて明らかにしたものであり、ネフローゼ症候群の治療戦略立案等に向けて臨床的にも将来的に重要な知見と考えられ学位授与に値する。</p>		
公表雑誌等名	In Vivo	