

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	成育科学領域 小児病態学分野 氏名 橋本 峻
<p>(論文題目) Expression of IFN-induced transmembrane protein 1 in glomerular endothelial cells (腎糸球体内皮細胞における IFN-induced transmembrane protein 1 の発現)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【緒言】 小児科領域ではウイルス感染症により惹起される種々の病態が注目されている。臨床現場では、急性腎障害 (AKI) の発症や慢性腎臓病 (CKD) の悪化がウイルス感染に関連して起こることが多い。糸球体内皮細胞 (GEC) は糸球体に到達する血液中のウイルス粒子に直接曝露され、このことが AKI の発症や既存の CKD の悪化の引き金となる可能性がある。Toll-like receptor 3 (TLR3) はウイルスの二本鎖 RNA を認識する受容体であるが、腎臓における TLR3 シグナル伝達の活性化を介した抗ウイルス反応の基礎となる特異的な分子機構については、未だ明らかにされていない。TLR3 シグナルカスケードは nuclear factor (NF)-κB や IFN regulatory factor (IRF) 3 などの転写因子を介して IFN-β の発現を増強し、炎症性ケモカイン、サイトカイン、接着分子を誘導する。インターフェロン刺激遺伝子 (ISG) タンパク質ファミリーの一つである IFN-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) は、ウイルス感染時細胞上に誘導され、ウイルス侵入の防止に関与しているとされている。IFITM1 は脳血管内皮細胞、呼吸器上皮細胞、子宮内膜上皮細胞での発現が報告されているが、腎糸球体内皮細胞 (GECs) での検討はない。我々は GECs での TLR3 を起点とする IFITM1 の発現を検討した。</p> <p>【方法】 培養ヒト GECs をウイルス二本鎖 RNA の人工類似物である polyinosinic-polycytidylic acid (poly IC) で処理し TLR3 経路を活性化させ IFITM1 の発現を定量的 RT-PCR と Western blotting を用いて検討した。さらに poly IC 誘導シグナル伝達経路を解明するために、RNA 干渉法による NF-κB p65、IRF3、IFN-β のノックダウンを行い IFITM1 の発現の変化を確認した。また、CKD 患者の腎生検標本における IFITM1 の発現を調べるために免疫蛍光染色を行った。</p> <p>【結果】 TLR3 の活性化は GECs における、時間依存的、また濃度依存的な IFITM1 の発現を誘導した。その発現には NF-κB ではなく、IRF3 と IFN-β の関与が示された。免疫蛍光染色の結果、ループス腎炎患者の生検標本では、ネフローゼ症候群、ナットクラッカー症候群、IgA 血管炎患者の生検標本に比べて、糸球体内皮細胞における IFITM1 の明らかに強い発現がみられた。</p> <p>【結論】 GECs での TLR3/IRF3/IFN-β/IFITM1 経路が示された。また、ループス腎炎の糸球体内皮細胞における IFITM1 の発現亢進も確かめられた。臨床的にはウイルス感染は AKI や CKD の増悪へ関与することが知られている。GECs の IFITM1 を含めた ISG ファミリー発現の制御機構の解明は将来的にウイルス感染に伴う AKI や CKD の治療戦略へ寄与する可能性がある。また、GECs における IFITM1 の発現は、糸球体における抗ウイルス応答や、LN の病態の少なくとも一部に関与している可能性がある。</p>	