

## 論文審査の要旨(甲)

|   |   |
|---|---|
| 申請者領域・分野 氏名   | 成育科学領域 小児病態学分野 氏名 橋本 峻                  |
| 指導教授氏名  | 照井 君典                                   |
| 論文審査担当者   | 主 査 富田 泰史<br>副 査 大山 力 副 査 田坂 定智         |
| (論文題目)<br>Expression of IFN-induced transmembrane protein 1 in glomerular endothelial cells<br>(腎糸球体内皮細胞における IFN-induced transmembrane protein 1 の発現)   |   |
| (論文審査の要旨)<br>ウイルス感染における急性腎障害の発症や慢性腎臓病の増悪に関して、血液中のウイルス粒子に直接曝露される糸球体内皮細胞 (GEC) がその病態に関与している可能性がある。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り、Nuclear factor (NF)- $\kappa$ B や Interferon (IFN) regulatory factor 3 (IRF3) などの転写因子を介して IFN- $\beta$ の発現を増強し、炎症性ケモカインやサイトカインを誘導する。しかし、GEC における TLR3 シグナル伝達を介した抗ウイルス反応の分子機構については、明らかではない。IFN 刺激遺伝子蛋白質ファミリーの一つである IFN-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) は、ウイルス感染時に細胞表面に誘導され、ウイルス侵入の防止に関与している。本研究では GECs における TLR3 を介した IFITM1 の発現とその調節機構を検討した。<br>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 の発現量を定量的 RT-PCR と Western blotting により検討した。さらに Poly IC 誘導シグナル伝達経路を解明するため、RNA 干渉法により NF- $\kappa$ B p65、IRF3、IFN- $\beta$ をノックダウンし、IFITM1 の発現の変化を評価した。TLR3 の活性化は、GECs における IFITM1 の発現を時間・濃度依存的に誘導した。その発現には IRF3 と IFN- $\beta$ が関与し、NF- $\kappa$ B は関与していなかった。ループス腎炎患者から得られた生検標本の免疫蛍光染色では、ネフローゼ症候群、ナットクラッカー症候群、IgA 血管炎患者から得られた生検標本と比較して、GECs における IFITM1 の発現が亢進していた。以上の結果から、GECs における IFITM1 は、TLR3/IRF3/IFN- $\beta$ 経路を介して糸球体における抗ウイルス応答に関与していることが明らかとなった。<br>GECs における IFITM1 の役割を分子レベルで詳細に検討した本論文は、極めて独創性が高く、学位授与に値する。 |   |
| 公表雑誌等名  | Pediatrics International 2020 in press. |