

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教育研究分野 氏名 梅津 英典
指導教授氏名	照井君典
論文審査担当者	主 査 大山 力 副 査 富田泰史 副 査 松原 篤
<p>(論文題目)</p> <p>Interleukin-6 via Toll-like receptor 3 signaling attenuates the expression of proinflammatory chemokines in human podocytes (ヒト糸球体上皮細胞における Toll 様受容体 3 シグナルを介したインターロイキン-6 は炎症性ケモカインの発現を抑制する)</p>	
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>ウイルス感染は慢性腎臓病 (CKD) の発症や増悪のトリガーになることが知られている。Toll 様受容体 3 (TLR3) は、ウイルス由来二本鎖 RNA を認識する受容体の一つであり、その下流のシグナル伝達は CKD の発症に関与している。インターロイキン-6 (IL-6) は、糸球体構成細胞を含む多くの細胞で炎症の反応を調整し、自然免疫や獲得免疫反応に関与している。Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) および CC モチーフケモカインリガンド 5 (CCL5) は CC モチーフをもつケモカインであり、単球やリンパ球の遊走を制御する働きをもち炎症を惹起する。しかし、糸球体上皮細胞 (podocyte) における TLR3 シグナル伝達を介した炎症反応の分子メカニズムはいまだ解明されていない。</p> <p>そこで、申請者らは不死化ヒト podocyte 細胞株を培養し、ウイルス RNA のアナログである合成二本鎖 RNA のポリイノシン酸-ポリシチジル酸 (poly IC) で処理し、IFN-α、IFN-β、IL-6、MCP-1、および CCL5 の mRNA 発現を real-time PCR で定量した。また、培地中のこれらのタンパク質の濃度を ELISA 法で測定した。また、poly IC が誘導するシグナル伝達経路を詳細に解明するために、RNA 干渉法を用いて TLR3、IFN-β、および IL-6 のノックダウンを行った。さらに、ヒトリコンビナント IL-6 (r(h) IL-6) を付加してその影響も検討した。</p> <p>その結果、poly IC による TLR3 シグナルの活性化により、podocyte における IL-6、MCP-1、CCL5、および IFN-β の発現が時間依存的かつ濃度依存的に誘導されることを明らかにした。加えて、RNA 干渉実験により、TLR3 および IFN-β が poly IC による IL-6、MCP-1、および CCL5 の発現を正に制御していることを確認した。さらに、最も重要な知見として、IL-6 のノックダウンは poly IC による MCP-1 および CCL5 の発現を増加させたが、その一方で r(h) IL-6 は poly IC によるこれらのケモカインの発現誘導を有意に減少させることを明らかにした点が挙げられる。</p> <p>本研究によって、podocyte の TLR3 下流のシグナル伝達において、IL-6 は MCP-1 と CCL5 の発現を負に調節することが明らかとなった。また、一般的に IL-6 は炎症を増強させるサイトカインと考えられているが、podocyte においては、少なくとも TLR3 の下流では、MCP-1 と CCL5 の過剰な発現を抑制している現象を確認した。このような IL-6 の機能的二面性は、本研究によって初めて明らかにされた重要な知見であり、学術的な意義が高く学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Kidney and Blood Pressure Research. 2021;46(2):207-218.