

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 佐藤理子
指導教授氏名	照井君典
試験担当者	主 査 萱場広之 副 査 村上学 副 査 浅野クリスナ
<p>(論文題目) Inhibitory effect of anti-malarial agents on the expression of proinflammatory chemokines via Toll-like receptor 3 signaling in human glomerular endothelial cells (ヒト腎系球体内皮細胞における Toll 様受容体 3 シグナルを介した抗マラリア薬の炎症性ケモカインの発現抑制効果)</p>	
<p>(論文審査の要旨) 本論文は、全身性エリテマトーデス (SLE) やループス腎炎 (LN) の治療に用いられる抗マラリア薬である chloroquine (CQ) や hydroxychloroquine (HCQ) の抗炎症作用のメカニズムについて検討を加えたものである。特に Toll 様受容体 (TLR) とのかかわりに着目して検討されている。TLR3 はウイルス 2 本鎖 RNA だけでなく、自己核酸分子によっても活性化されるため、SLE や LN の病態への関与が考えられている。実際、単球・リンパ球の走化性因子である Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1)、単球・好酸球などの走化性因子である C-C motif ligand 5 (CCL5) は、LN の腎組織で強く発現し、尿中のこれらのケモカインレベルが LN の重症度と相関することが知られている。本研究では、ヒト培養腎系球体内皮細胞 (GECs) を用いて、TLR3 シグナルを介した炎症性ケモカインの発現を示し、さらに抗マラリア薬の効果が検討されている。TLR3 のアゴニストである合成 2 本鎖 RNA (poly IC) を GECs に添加したところ、MCP-1 と CCL5 の mRNA とタンパク質はいずれも時間及び濃度依存性に発現した。また、NF-κB p65、IFN-β を small interfering RNA (siRNA) を用いてノックダウンしたところ、poly IC による MCP-1 と CCL5 の発現が抑制されたことから、MCP-1、CCL5 は TLR3 の活性化により NF-κB、IFN-β を介して誘導されることを明らかとした。さらに、GECs を CQ で前処理したところ、poly IC による MCP-1 と CCL5 両方の発現が抑制されたが、HCQ 前処理では、MCP-1 発現は抑制されず、STAT-1 のリン酸化も抑制されなかった。このことから、CQ は HCQ よりも TLR3 シグナル伝達経路の上流で抑制することが明らかとなった。</p> <p>上記のごとく、本論文は自己免疫疾患の病態および CQ、HCQ の抗炎症作用機序に新しい知見を加えるものであり、本論文は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Renal Failure