

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 唐沢 貴生 | |
| 指導教授氏名 | 照井君典 | |
| 論文審査担当者 | 主 査 大山 力 副 査 松原 篤 | 副 査 浅野クリスナ |

(論文題目)

Glomerular endothelial expression of type I IFN-stimulated gene, DExD/H-Box Helicase 60 via Toll-like receptor 3 signaling: Possible involvement in the pathogenesis of lupus nephritis

(糸球体内皮細胞における I型インターフェロン誘導遺伝子 DExD/H-Box Helicase 60 (DDX60) の発現 : ループス腎炎の病態への関与の可能性)

(論文審査の要旨) 900 字程度

全身性エリテマトーデス(SLE) やループス腎炎 (LN) の発症において I型 interferon (IFN) の活性化が重要な役割を果たしており、一部に Toll 様受容体 (Toll-like receptor: TLR) シグナルを介した自然免疫系の活性化が関与すると考えられている。小児期に発症した SLE 患者の末梢血単球では、I型 IFN によって誘導される遺伝子である DDX60 の発現が亢進し、ウイルス感染はヒト樹状細胞における DDX60 の発現を亢進させることも報告されている。しかし、腎糸球体内皮細胞 (GECs)における DDX60 の発現とその役割はほとんど知られていない。そこで本研究では、ヒト培養 GECs における DDX60 の発現を検討し、LN の病態に重要と考えられているアポトーシスと DDX60 の発現の関係も検討した。

まず、DDX60 の発現は主に TLR3 シグナルによって制御されることを確認した。IFN- β の mRNA は poly IC 处理から 2 h 後で最大値となり以降は減少したが、DDX60 の mRNA は 4-8 h 後に最大値となり以降は 24 h 後まで平坦となった。IFN- β をノックダウンすると poly IC により誘導される DDX60 の発現が抑制され、リコンビナント IFN- β 处理により DDX60 の mRNA とタンパク質の発現が誘導された。以上の結果から、GEC における TLR3/IFN- β /DDX60 axis の存在が示唆された。

さらに、DDX60 をノックダウンし、poly IC を添加した GECs において caspase 9 の切断型と PARP の切断型が増加し、アポトーシスが亢進したと考えられた。このことから、DDX60 は過剰なアポトーシスを抑制している可能性が示唆された。

DDX60 の immunofluorescence staining では、びまん性 LN の生検標本で強く発現が見られたが、メサンギウム増殖性 LN では軽度であり、IgA 血管炎と nutcracker syndrome では極わずかであった。そこで、びまん性 LN の生検標本を、DDX60 と GEC のマーカーである CD34 による二重染色を行った結果、DDX60 は主に GEC 領域に発現していることがわかった。

以上より、GECs において、poly IC による TLR3 活性化は IFN- β や DDX60 の発現を誘導し、びまん性 LN 患者の GECs に DDX60 が強く発現していることが明らかとなった。DDX60 はウイルス感染による炎症反応に寄与する分子として LN の病態に関連していると考えられた。また、DDX60 をノックダウンするとアポトーシスが誘導されることから、DDX60 は過剰なアポトーシスを防ぐことで LN の悪化を防いでいる可能性も示唆された。

本研究は、腎糸球体内皮細胞における DDX60 の発現を証明し、抗アポトーシス効果などの重要な役割を明らかにしたもので、学位授与に値する。

| | |
|--------|--------------------|
| 公表雑誌等名 | Renal Failure 掲載予定 |
|--------|--------------------|