



Synergistic proinflammatory responses by IL-17A and Toll-like receptor 3 in human airway epithelial cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2016-05-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森, 和貴 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3004

論文審査の結果の要旨

気道上皮では、ウイルス性気道感染に際し Toll 様受容体 3 (TLR3) などを介して自然免疫系が活性化され、炎症性サイトカインやケモカインが産生される。一方で、感染防御において重要なサイトカインである IL-17A は、重症喘息患者の喀痰や血清中で増加しており、上皮細胞において炎症性サイトカインやケモカインの発現を誘導する。ウイルス感染と IL-17A はともに気道炎症を惹起し、両者が協調的に作用して気道炎症を促進することが推測されるが、その機序は未解明である。申請者は、TLR3 のリガンドである polyI:C と IL-17A の同時刺激による、気道上皮細胞における炎症促進の相互作用とその機序を検討した。

正常ヒト気管上皮細胞を polyI:C で刺激した結果、G-CSF、IL-8 の mRNA およびタンパク質発現が誘導され、これらの発現は IL-17A との共刺激により相乗的に増強された。経路阻害実験により、NF- κ B、IRF3 の 2 つの転写因子経路がこの相乗的発現誘導に不可欠であることが示された。I κ B α リン酸化は IL-17A / polyI:C 共刺激により polyI:C 単独刺激と比較して増強されたが、IRF3 リン酸化は単独刺激と同等であった。論文内容への追加実験としてクロマチン免疫沈降法による検討が行われ、G-CSF、IL-8 のプロモーター領域への NF- κ B の結合が、polyI:C 単独刺激と比較して IL-17A / polyI:C 共刺激で増加している可能性が示された。以上の結果から、IL-17A / polyI:C 共刺激による相乗的な発現誘導には、NF- κ B の活性化がより重要な役割を果たしていると考えられた。

本研究により示された TLR3 と IL-17A の相互作用は、重症喘息病態において、ウイルス性気道感染が強い気道炎症を惹起して喘息発作を誘発する機序に関連するとともに、新たな治療戦略を提供するものと考えられた。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で高く評価した。

論文審査担当者

主査 戸倉 新樹

副査 渡邊 裕司

副査 永田 年