



IL-17A attenuates IFN- λ expression by inducing suppressor of cytokine signaling expression in airway epithelium

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 丹羽, 充 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003541

論文審査の結果の要旨

喘息や慢性閉塞性肺疾患など慢性気道疾患において、pro-inflammatory cytokine である IL-17A は気道炎症を惹起し病態形成に関わっている。慢性気道疾患患者は健常者に比して気道感染を来しやすく、気道粘膜で抗ウイルス作用を発揮する IFN- λ の発現低下が報告されているが、IL-17A との関連性は未解決である。本研究は、気道上皮における IFN- λ 発現の調節機構、及び慢性気道疾患病態における IFN- λ 発現低下への IL-17A の関与を解明することを目的とした。その方法として、正常ヒト気管上皮細胞 (NHBE) を用いて、A 型インフルエンザウイルス (IAV) 感染と polyI: C 添加による IFN- λ 発現を検出し、細胞内機序に関して siRNA と特異的阻害薬を用いた経路阻害実験で解析した。IAV または polyI: C、加えて IL-17A を共添加し、IFN- λ 発現に与える IL-17A の作用とその細胞内機序についても Western blotting 法と経路阻害実験にて解析した。NHBE において IAV または polyI: C は IFN- λ 発現を誘導し、IL-17A はそれらを抑制した。polyI: C は IFN- λ オートクラインに基づく IFNLR-JAK-STAT1 経路を活性化し、その経路阻害は IFN- λ 発現を抑制した。IL-17A 添加により、SOCS1 および SOCS3 の発現が増強し、STAT1 リン酸化は減弱した。また、IL-17A による IFN- λ 発現抑制作用は、SOCS1 または SOCS3 のノックダウン、あるいは IL-17 受容体抗体により消失した。以上より、IL-17A は SOCS 発現を介して気道上皮における IFN- λ 発現を抑制することを見出した。本研究は、慢性気道疾患におけるウイルス感染時の気道 IFN- λ 産生が低下するメカニズムの詳細を IL-17A との関連において解明した点を高く評価した。さらに気道上皮における IL-17A またはその受容体の抑制、あるいは SOCS 発現の抑制は、気道 IFN- λ の発現を回復させ、慢性気道疾患における易感染性に対する新たな治療戦略となりうることを示唆した。

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評価した。

論文審査担当者

主査 戸倉 新樹

副査 峯田 周幸

副査 永田 年