



Influenza A virus enhances ciliary activity and mucociliary clearance via TLR3 in airway epithelium

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 神谷, 陽輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003813

論文審査の結果の要旨

A型インフルエンザウイルス（IAV）は日常臨床で頻繁に遭遇する疾患であり、宿主の生体防御にはウイルスをいち早く体外に除去することが重要である。IAV感染が気道上皮の線毛運動や線毛輸送系に与える影響は不明であり、申請者はその機序の解明を研究した。本研究は浜松医科大学動物実験委員会の承認を得ている。実験には野生型とToll-like receptor（TLR）3ノックアウト（KO）マウスを使用した。マウスの気管内面の上皮にIAVを感染させ、培養液中のビーズの流れを蛍光顕微鏡とビデオカメラで、および墨汁で線毛の先端を標識してその動きを高速カメラで観察した。線毛輸送系の解析として流体移動速度を、線毛運動では線毛打頻度（CBF）、有効打速度、回復打速度を算出した。野生型マウスにIAV感染させると気道上皮の線毛輸送能と線毛運動が促進された。

TLR3-KOマウスでは、IAV感染またはTLR3のリガンドであるpolyI:C添加による流体移動速度とCBFの増加がみられなかった。これらから流体移動速度とCBFの増加にはTLR3が関与していることがわかった。細胞外ATPはP2受容体を介して線毛運動を促進することが知られている。本研究でも培養液中のATP濃度は野生型マウスにpolyI:Cを添加した時に上昇しており、それはP2受容体阻害剤で抑制された。これらからpolyI:CによるTLR3活性化はATP分泌を誘導し、ATPはP2受容体を介して線毛運動や線毛輸送能を促進することが明らかになった。気道上皮に発現するTLR3はウイルスRNAを認識してインターフェロンなどの抗ウイルスタンパクを誘導し、ウイルス応答に作用していることは知られている。審査委員会では、感染早期にウイルスを排除する機構としての線毛の働きを可視化し、種々のパラメーターを用いて線毛運動と線毛輸送能を解析したことを高く評価した。

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 峯田 周幸

副査 岩下 寿秀 副査 永田 年