

平成23年9月

武田佐智子 学位論文審査要旨

主 査 景 山 誠 二
副主査 佐 藤 建 三
同 井 上 幸 次

主論文

Roles played by Toll-like Receptor-9 in Corneal Endothelial Cells after Herpes Simplex Virus Type 1 infection

(ヒト角膜内皮細胞の単純ヘルペスウイルス感染応答機構におけるTLR9の役割)

(著者：武田佐智子、宮崎大、佐々木慎一、山本由紀美、寺坂祐樹、矢倉慶子、山上聡、海老原伸行、井上幸次)

平成23年 Investigative Ophthalmology & Visual Science 掲載予定

審査結果の要旨

HSV-1の角膜感染の病型として、上皮型、実質型、内皮型の3つがあるが、内皮型の病態はよくわかっていない。本研究では、近年innate immunityを担う分子として注目されているTLRによる角膜内皮の炎症と、TLRが介在する抗ウイルス反応との関係について検証している。

HCEn細胞にHSV-1を感染させ、その後の炎症性サイトカインの発現解析に、real-time RT-PCRとプロテインアレイアナリシスを、また、HSV-1の複製へのTLR9の関与の解析に、real-time PCRとプラークアッセイを用いている。また、シグナル伝達経路の活性化を検証するために、経路特異的転写因子レポーターを導入したHCEn細胞で、プロモーター活性を調べている。

その結果、HCEn細胞内のTLR9発現レベルは高く、TLR9を刺激することによりNF κ B活性が上昇することを示した。次に、HCEn細胞にHSV-1を感染させると、NF κ B活性が刺激され、種々の炎症性サイトカインの発現量が増加することを示している。これらのサイトカインの誘導は、TLR9阻害により著しく減少しており、TLR9の関与が強く示唆されている。さらに、HCEn細胞内のHSV-1の複製は、TLR9の阻害により減少したが、NF κ Bカスケードの同時刺激により回復することを示している。HSV-1・TLR9・NF κ Bと続く経路が、HSV-1複製に強く関与することが示唆される。併せて、TLR9がNF κ B以外にもサイクリックAMP応答エレメント(CRE)・CCAATエンハンサー結合蛋白質(C/EBP)を活性化することを示している。

本研究では、角膜内皮細胞が、TLR9を介してNF κ B、CRE、C/EBPにより誘導される一連の炎症性サイトカインの発現を介してHSV-1感染に対抗する炎症性プログラムを開始すること、その一方で、HSV-1がTLR9を介したNF κ Bの活性化をウイルス自身の複製に利用することを示している。これらの研究結果は、角膜ヘルペスの病態を解明し、新しい治療法につながる可能性を示しており、明らかに学術水準を高めたものと認める。