

平成22年9月

寺坂祐樹 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

Induction of IL-6 in transcriptional networks in corneal epithelial cells after herpes simplex virus type 1 infection

(角膜上皮の単純ヘルペスウイルス1型感染による転写ネットワークにおけるIL-6の誘導)

(著者：寺坂祐樹、宮崎 大、矢倉慶子、春木智子、井上幸次)

平成22年 Investigative Ophthalmology & Visual Science 51巻 2441頁～2449頁

審査結果の要旨

単純ヘルペスウイルス (HSV) の角膜への感染は、上皮型角膜ヘルペスを発症し、その後実質型角膜炎のトリガーになる。実質型角膜炎に関与する分子はマウスモデルで多くの知見が得られているが、その前段階の角膜上皮への感染については、その分子動態は不明である。そこで、本研究は HSV 感染に対して角膜上皮が全ゲノムレベルでいかなる転写応答をするのか、その意義を検証することを目的とした。不死化ヒト角膜上皮細胞 (HCEC) に対して HSV 感染後作出したトランスクリプトームから有意な発現変動遺伝子群 412 個 (変動比 > 2) を抽出した。Bioinformatics 手法によりこれらの転写ネットワークの中心となる分子を解析した結果、IL-6 が抽出された。実際、IL-6 は HSV 感染により、mRNA および蛋白質レベルで誘導されていた。HSV 感染により、IL-6 依存性に誘導されるサイトカイン群をプロテインアレイにより検索した結果、IL-6 は VEGF のみならず、MAP kinase, NF- κ B, JUN kinase, ERK 経路に関連づけられる多くの炎症性サイトカインの誘導に関与していた。以上より IL-6 が HCEC への HSV 感染における中心的な役割を果たしていることが示唆された。本論文の内容は、HSV 感染に対する HCEC の分子動態を解明し、IL-6 が HSV 感染応答制御因子として中心的な役割を果たしている事を示唆している。このことは、角膜ヘルペスの新しい治療法につながる可能性を示すものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。