

# Inhibition of PI3K $\delta$ Enhances Poly I: C-Induced Antiviral Responses and Inhibits Replication of Human Metapneumovirus in Murine Lungs and Human Bronchial Epithelial Cells

藤田, 明孝

<https://hdl.handle.net/2324/4110448>

---

出版情報 : 九州大学, 2020, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :

権利関係 : Copyright © 2020 Fujita, Kan-o, Tonai, Yamamoto, Ogawa, Fukuyama, Nakanishi and Matsumoto. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).



(別紙様式2)

|        |                                                                                                                                                                                  |      |    |       |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|-------|
| 氏 名    | 藤田 明孝                                                                                                                                                                            |      |    |       |
| 論 文 名  | Inhibition of PI3K $\delta$ Enhances Poly I:C-Induced Antiviral Responses and Inhibits Replication of Human Metapneumovirus in Murine Lungs and Human Bronchial Epithelial Cells |      |    |       |
| 論文調査委員 | 主 査                                                                                                                                                                              | 九州大学 | 教授 | 大賀 正一 |
|        | 副 査                                                                                                                                                                              | 九州大学 | 教授 | 中川 尚志 |
|        | 副 査                                                                                                                                                                              | 九州大学 | 教授 | 澤 新一郎 |

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

気道のウイルス感染は喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）を増悪させ疾患の進行を加速させる。Class-IA PI3KであるPhosphoinositide 3-kinase (PI3K)  $\delta$  は抗腫瘍と抗炎症効果をもたらす潜在的治療標的として研究されている。しかし、抗ウイルス反応におけるPI3K  $\delta$  の役割は解明されていない。今回合成二本鎖RNA (poly I:C) と選択的PI3K  $\delta$  阻害剤IC87114を用いて、poly I:C誘導性T細胞阻害性分子programmed death 1 ligand 1 (PD-L1) の発現、炎症反応と抗ウイルスinterferon (IFN) 応答におけるPI3K  $\delta$  シグナルの役割を研究した。C57BL/6NマウスにIC87114または溶媒を気管内投与 (i.t.) し、続けてpoly I:Cも気管内に投与した。Poly I:Cは肺の上皮細胞、リンパ球、マクロファージおよび好中球上のPD-L1の発現を増加させ、IC87114はおそらくAkt/mTORシグナル伝達系を介して上皮細胞と好中球のpoly I:CによるPD-L1発現増強を抑制した。IC87114は気管支肺胞洗浄液中のpoly I:Cによる総細胞、マクロファージ、好中球、リンパ球数増加を抑制し、KC、IL-6、MIP-1  $\beta$  の発現も同様に低下させた。IFN  $\beta$ 、IFN  $\lambda$  2、Ifit1、Ifit2、ISG15はpoly I:Cに反応して増幅し、IC87114を加えるとその発現はさらに増強した。加えて、IC87114はpoly I:CによるIRF3のリン酸化を増強した。最後に、ヒト初代培養気管支上皮細胞 (PBEC) に対するIC87114の効果を検討した。IC87114はPBECのpoly I:CによるPD-L1発現を抑制し、培養上清へのIL-6、IL-8の分泌を低下させた。IC87114はPBECのISG56、MxAと2' 5' OAS遺伝子発現を増強し、同様に培養上清中のIFN  $\beta$  とIFN  $\lambda$  1/3のpoly I:Cによる濃度上昇を増強した。同様の結果はPI3K p110  $\delta$  をコードするPI3KCD遺伝子を標的としたsiRNAを導入しpoly I:Cで刺激したPBECでも認められた。ヒトメタニューモウイルス (hMPV) のPBEC感染で、IC87114はhMPVによるPD-L1発現を抑制し、培養上清中のIFN  $\beta$  とIFN  $\lambda$  1/3産生を変化させることなくウイルス複製を抑制した。これらはIC87114がPD-L1発現抑制とIFN産生増強させウイルス排除を促進し、喘息やCOPDを増悪させる肺炎症の遷延を抑制する可能性を示唆した。

以上は、ウイルス感染による肺炎症の免疫病態の解明と治療開発に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文の試験は、研究の背景、目的、方法、結果とその解釈に説明を求めた。各調査委員より、感染気道上皮など肺細胞の免疫応答、PI3K経路、IC87114の作用点など、論文内容と関連事項について種々の質問を行い適切な回答を得た。調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。