

Homeostatic Milieu Induces Production of Deoxyribonuclease 1-like 3 from Myeloid Cells

猪口, 翔一郎

<https://hdl.handle.net/2324/4475034>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：猪口 翔一郎

論 文 名：Homeostatic Milieu Induces Production of Deoxyribonuclease 1-like 3 from Myeloid Cells

(Deoxyribonuclease 1-like 3 は骨髄系細胞より産生され組織恒常性維持に寄与する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

Deoxyribonuclease 1-like 3(以下 DNase1L3) は DNase1 ファミリーに属する二本鎖 DNA を切断するエンドヌクレアーゼである。配列にシグナルペプチドを有し、分泌タンパクとして機能する一方、核局在化シグナルを有し、アポトーシスないしネクローシスにおいて核内 DNA の断片化に寄与すると報告されている。また DNase1L3 はヒトでは骨髄、脾臓、肝臓などで高発現しており、血球系における DNase1L3 の発現が示唆されている。本分子のノックアウトマウスはループス腎炎、抗 DNA 抗体産生などの全身性エリテマトーデス (SLE) 様の所見を呈する。また DNase1L3 機能欠失による家族性 SLE の報告があり、常染色体劣性遺伝の方式による非常に高い浸透率での発症が報告されている。以上の事より DNase1L3 は SLE の発症において非常に重要な役割を有していると考えられるが、その発現様式の多くは不明である。本研究では DNase1L3 のヒトの免疫系における発現様式、及び役割の解析を行った。

まず、健常人末梢血液中の各免疫担当細胞における DNase1L3 の mRNA の発現をリアルタイム PCR 法で解析を行った。定常状態では、形質細胞様樹状細胞で最も発現が高かった。続いて単球由来樹状細胞(MoDC)、単球由来マクロファージ(MDM)についても検討を行ない、インターロイキン 4(IL-4) と顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)を用いて分化誘導した MoDC において著明な高発現を認めた。一方で I 型インターフェロンと GM-CSF で分化誘導した MoDC では DNase1L3 の発現上昇を認めなかった。そこで我々は IL-4 に着目し、DNase1L3 発現への影響を解析した。単球・MDM において IL-4 による DNase1L3 の発現上昇が確認され、一方でリンパ球、形質細胞様樹状細胞では IL-4 による DNase1L3 の発現上昇は見られなかった。IL-4 はマクロファージを M2 形質へ分極させる因子であることから、MDM の形質変化が重要である可能性を考え、MDM に対する様々な誘導刺激での発現変化の検討を行なった。その結果、マクロファージにおいて組織恒常性維持に寄与すると報告されている、レチノイン酸及びアポトーシス細胞による刺激により、IL-4 による DNase1L3 誘導が増強されることが明らかとなった。さらに小分子阻害薬、及びノックダウンによりシグナルの解析を行い、Jak1-IRS2-ERK/PI3K 経路が IL-4 による DNase1L3 発現において重要であることが明らかとなった。IL-4 で処理した MoDC、及び MDM は DNase1 抵抗性のリポソーム-DNA 複合体に対する分解活性を有するヌクレアーゼを分泌し、これら細胞からの DNase1L3 の分泌が示唆された。

本研究で我々は DNase1L3 が主に自然免疫系，特に樹状細胞，マクロファージから産生されることを見出した．また IL-4，レチノイン酸，及びアポトーシス細胞などの組織の恒常性維持に関わる因子はマクロファージでの DNase1L3 発現を誘導することを明らかにした．DNase1L3 は死細胞由来の DNA の処理に貢献し，自己免疫に対して保護的に働いていると考えられる．