

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)

(別紙様式2)

氏名	猪口 翔一郎
論文名	Homeostatic Milieu Induces Production of Deoxyribonuclease 1-like 3 from Myeloid 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 園田 康平 副査 九州大学 教授 馬場 義裕

論文審査の結果の要旨

Deoxyribonuclease 1-like 3 (DNase1L3) はDNase1 familyに属する二本鎖DNA切断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蛋白である一方、核局在化シグナルを有し、apoptosisやnecrosisの核内DNA断片化に寄与する。DNase1L3はヒトの骨髄、脾、肝などで高発現し、血球系細胞発現が示唆される。本分子のKOマウスはループス腎炎、抗DNA抗体産生などSLE様所見を呈し、ヒトではDNase1L3機能欠失による常染色体劣性遺伝型SLEも報告されている。DNase1L3はSLE発症に重要だが詳細は不明である。本研究ではヒトDNase1L3の発現様式と役割を解析した。

健康人末梢血の免疫担当細胞におけるDNase1L3のmRNA発現をリアルタイムPCR法で解析した。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。単球由来樹状細胞 (MoDC), 単球由来Macrophage (Mφ, MDM) も検討し、Interleukin-4 (IL-4) と顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) にて分化誘導したMoDCに著明な高発現を認めた。一方、I型Interferon (IFN) とGM-CSFで分化誘導したMoDCにDNase1L3発現は上昇しなかった。IL-4に着目しDNase1L3発現への影響を解析した。単球とMDMではIL-4によるDNase1L3の発現上昇が確認されたが、リンパ球と形質細胞様樹状細胞にこれはなかった。IL-4はMφをM2形質へ分極させる因子なためMDMの形質変化が重要と考え、MDMに対する様々な誘導刺激で発現変化を検討した。Mφの組織恒常性維持機能に寄与するとされるレチノイン酸とapoptosis細胞の刺激により、IL-4によるDNase1L3誘導が増強された。小分子阻害薬やノックダウンによるシグナル解析から、Jak1-IRS2-ERK/PI3K経路がIL-4によるDNase1L3発現に重要であることが明らかとなった。IL-4で処理したMoDCと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たことから、これら細胞からのDNase1L3分泌が示唆された。

以上は、DNase1L3 が樹状細胞, Mφ から産生されることを見出し、IL-4、レチノイン酸やアポトーシス細胞など組織恒常性維持に関わる因子がマクロファージの DNase1L3 発現を誘導することを初めて明らかにした論文である。DNase1L3 が死細胞由来 DNA 処理に貢献し、自己免疫に保護的に作用することを示唆する意義ある研究である。本論文の試験は、研究の背景、目的、方法、結果と解釈に説明を求めた。各調査委員より、DNase1L3 と DNase1/2 の違い、pDC に注目しなかった理由、脾の DNase1L3 発現細胞、SLE 患者での検討、モデルマウスと患者の表現型の相違、Mitogen および TLR 刺激応答など、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。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。