

Inhibition of PI3K δ Differentially Regulates Poly I:C- and Human Metapneumovirus-Induced PD-L1 and PD-L2 Expression in Human Bronchial Epithelial Cells

小川, 知洋

<https://hdl.handle.net/2324/4784484>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : (c) 2021 Ogawa, Kan-o, Shiota, Fujita, Ishii, Fukuyama and Matsumoto. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY).



氏 名： 小川 知洋

論文名： Inhibition of PI3K δ Differentially Regulates Poly I:C- and Human Metapneumovirus-Induced PD-L1 and PD-L2 Expression in Human Bronchial Epithelial Cells

(PI3K δ の阻害は、ヒト気道上皮細胞におけるpoly I:Cおよびヒトメタニューモウイルス誘導性のPD-L1およびPD-L2発現を異なる機序により制御する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

気道上皮細胞は呼吸器ウイルス病原体に対する自然免疫および獲得免疫を誘導する第一線の役割を担っている。ウイルスの2本鎖RNAを認識することで、気道上皮細胞では抗ウイルスインターフェロン(IFN)応答が誘導される。また共抑制分子であるprogrammed cell death 1 ligand 1 (PD-L1)およびprogrammed cell death 1 ligand 2 (PD-L2)もまた誘導され、それらはT細胞上のprogrammed cell death 1 (PD-1)と結合し、ウイルス特異的な細胞障害性T細胞の役割を阻害する。以前の研究によると、培養悪性黒色腫細胞では、抗ウイルス作用を有するI型IFNがPD-L1およびPD-L2の発現を上昇させることが報告されている。しかし、抗ウイルスIFNsが気道上皮細胞のPD-L1およびPD-L2発現に影響を与えるかどうかについてはまだ分かっていない。またヒト初代培養気道上皮細胞(hum primary bronchial epithelial cells; PBECs)において、PI3K δ シグナルの阻害により抗ウイルスIFN応答が増強されることを我々は以前に報告している。そこで、合成2本鎖RNAであるpoly I:Cもしくはヒトメタニューモウイルスにより刺激したPBECsのPD-L1およびPD-L2発現に対して、外因性のIFNsまたは選択的PI3K δ 阻害剤であるIC87114が及ぼす効果を解析した。IFN β もしくはIFN λ 前処置によりPD-L1およびPD-L2発現は上昇し、IFN β またはIFN λ の処置にpoly I:Cを併用することにより両者の発現はさらに増強した。IC87114前処置もしくはPI3K p110 δ を標的としたsiRNAをトランスフェクションすることにより、poly I:Cにより誘導されたPD-L2遺伝子およびタンパク質発現は増強し、一方で、IC87114はpoly I:C誘導性のPD-L1発現を抑制した。TBK1およびIRF3のリン酸化の亢進を介して、IC87114はpoly I:C誘導性のIFN β 、IFN λ 、IFN-regulated genes遺伝子発現を増強した。またIRF3を標的としたsiRNAをトランスフェクションすることで、IC87114によるpoly I:C誘導性のPD-L2発現の増強は阻害された。一方、IC87114はIRF3遺伝子ノックダウンの有無に関わらず、poly I:C誘導性のPD-L1発現を抑制した。ヒトメタニューモウイルスを感染させたPBECsにおいても、PD-L1およびPD-L2発現に対するIC87114の同様の効果が確認された。今回我々は、I型およびIII型IFNsがPBECsのPD-L1およびPD-L2発現を誘導することを始めて報告した。すなわちウイルス感染の際に、PI3K δ 阻害は気道上皮細胞のPD-L1およびPD-L2発現を異なる機序により制御する可能性がある。