

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 梶田 藍                                    |
| 授与した学位  | 博士                                      |
| 専攻分野の名称 | 医学                                      |
| 学位授与番号  | 博甲第 5207 号                              |
| 学位授与の日付 | 平成 27 年 9 月 30 日                        |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻<br>(学位規則第 4 条第 1 項該当) |

|        |  |
|--------|--|
| 学位論文題目 | Interferon-gamma enhances TLR3 expression and anti-viral activity in keratinocytes<br>(インターフェロン $\gamma$ は表皮角化細胞においてTLR3の発現ならびに抗ウイルス活性を増強する) |
|--------|--|

|        |                          |
|--------|--------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 加藤宣之 教授 鶴殿平一郎 教授 草野展周 |
|--------|--------------------------|

### 学位論文内容の要旨

Toll-like receptors (TLRs) は自然免疫において特定の病原微生物の産物を認識する。TLR3 は二重鎖 RNA のセンサーであり、ウイルス感染で重要な役割を担っていると考えられているが、表皮細胞での TLR3 の発現と機能の制御機構については十分に解明されていない。我々は Th1 サイトカインであるインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) が正常表皮細胞において STAT1 経路で TLR3 の発現を増強させていることを発見した。IFN- $\gamma$  と TLR3 のリガンドである poly (I:C) で共刺激を行うとインターフェロン $\beta$  (IFN- $\beta$ ), IL-6, IL-8, human  $\beta$ -defensin-2 の発現を相乗的に増強する。これらの相乗効果は endosomal acidification inhibitor であるクロロキンや TLR3 の siRNA によって抑制される。IFN- $\gamma$  と poly (I:C) の共刺激は、単独での刺激と比較して、単純ヘルペスウイルス 1 型 (HSV-1) に対する抗ウイルス活性を著しく増強する。IFN- $\gamma$  が皮膚でのウイルス感染において TLR3 の発現と機能を増強することにより自然免疫応答に寄与する可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究では、正常ヒト表皮培養細胞において Th1 サイトカインであるインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) が STAT1 を介して Toll-like receptor 3 (TLR3) の発現を誘導することを発見した。さらに、IFN- $\gamma$  と TLR3 のリガンドである poly(I:C) で共刺激を行うと IFN- $\beta$ 、IL-6、IL-8、 $\beta$ -defensin-2 の発現が相乗的に大きく増強されることを見出した。これらの相乗効果は、endosomal acidification inhibitor であるクロロキンや TLR3 の siRNA によって抑制されたことから、TLR3 を介した効果であることが示唆された。IFN- $\gamma$  と poly(I:C) との共刺激は、それぞれ単独での刺激と比較して、単純ヘルペスウイルス 1 型に対する抗ウイルス活性を著しく増強することを示した。本研究の結果、IFN- $\gamma$  が皮膚でのウイルス感染において TLR3 の発現と機能を増強することにより自然免疫応答に寄与する可能性があることを明らかにした点において価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。