

Negative regulation of inflammatory responses by IgA receptor (Fc α RI) inhibits the development of TLR9 signaling-accelerated glomerulonephritis

| | |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: English 出版者: 公開日: 2011-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 智成 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001111 |

順天堂大学 博士 (医学)

氏名 渡邊 智成

論文題目 Negative regulation of inflammatory responses by IgA receptor (FcαRI) inhibits the development of TLR 9 signaling-accelerated glomerulonephritis (Fc RI の抑制シグナルは, TLR 9 依存性腎炎モデルの発症・進展を阻止する)

論文内容の要旨

我々はこれまで CD 89 (Fc RI) を介した新しい負のシグナル伝達系の存在を明らかにしてきた。この負のシグナルには FcR ITAM の構造が必須であり、動物モデルでは炎症性腎疾患を広範囲に抑制するという結果を得た (J Immunol, 2008)。一方、腎炎の進展・増悪には細菌感染が関与しており、TLR9 が注目されている。今回、TLR9 シグナルに及ぼす Fc RI の抑制効果について検証した。

In vitro では、Fc RI-FcR を発現するトランスフェクタントを作成し、TLR 9 活性に及ぼす Fc RI の抑制作用について、MAP キナーゼのリン酸化 (ERK, p38, JNK) をウエスタンブロット法で、また転写因子 (NF-κB・AP-1) 活性をルシフェラーゼアッセイシステムを用いて検討した。In vivo では、Fc RI-FcR 発現トランスジェニックマウスを樹立し、TLR9 を受容体とする CpG-ODN により増悪する実験腎炎モデル (HAF-CpG 腎炎) を作成し、Fc RI 抑制シグナルの誘導による腎炎抑制効果を検証した。

Fc RI-FcR 発現トランスフェクタントにおいて、TLR9 活性に伴う MAP キナーゼのリン酸化・転写因子活性は、単価の Fc RI ターゲティングにより強力に抑制されることが判明した。HAF-CpG 腎炎でも、単価の抗 Fc RI 抗体により尿中アルブミンは著しく減少し、組織学的にも明らかな改善がみられた。

以上の結果は、近い将来 Fc RI の抑制シグナルが腎炎の発症・進展を阻止する治療薬となりうる可能性を示唆していると思われる。