

Mechanisms of enhanced IFN α production in monocytes of SLE

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-06-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 久我, 大雅 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002717

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2430 号

Mechanisms of enhanced IFN α production in monocytes of SLE

SLE 単球における IFN α 産生亢進機序の解明

久我 大雅 (くが たいが)

博士 (医学)

論文内容の要旨

Interferon α (IFN α)は systemic lupus erythematosus (SLE)病態に関与する。これまでに我々は stimulator of IFN genes (STING) 経路の刺激により SLE 患者単球の IFN α 産生が亢進していることを示した。本研究は、トランスクリプトーム解析により SLE 患者単球における IFN α 産生亢進機序を明らかにすることを目的とした。

SLE 患者および健常人由来の単球に 2'3'-cGAMP (STING アゴニスト) を用いて刺激後、IFN α 陽性細胞/IFN α 陰性細胞をソーターにより単離し RNA シークエンス解析を行った。SLE 患者単球サンプル間の発現変動遺伝子解析では IFN α 陽性細胞で GATA4 の発現が亢進していた。GATA4 は DNA 損傷に伴い細胞が増殖を休止する細胞老化 (cellular senescence) や、このような老化細胞がサイトカインや成長因子など様々な蛋白質を分泌する senescence-associated secretory phenotype (SASP) を制御する遺伝子である。そこで細胞老化関連遺伝子の発現が SLE 患者で亢進しているかを明らかにするため、SLE 患者単球と健常人単球で発現変動遺伝子解析を行った。SLE 患者単球では GATA4 に加え CDKN2A などの細胞老化関連遺伝子の発現が亢進していた。リアルタイム PCR で各遺伝子の発現を確認したところ、SLE 患者単球では定常状態で CDKN2A の発現が高く、2'3'-cGAMP 刺激により更なる CDKN2A 発現量の上昇が見られた。GATA-4 は 2'3'-cGAMP 刺激により発現が誘導され、SLE 単球で高く誘導されることが明らかとなった。HEK293T 細胞株を用い、2'3'-cGAMP 刺激に対する IFN α 発現量は GATA4 ノックダウン により低下し、GATA4 遺伝子導入により増加することを示した。

これらの結果より、SLE 患者単球は細胞老化に関連する遺伝子を発現しており、特に GATA4 は STING 刺激による IFN α 産生の亢進に寄与することが明らかになった。