

# Mechanisms of enhanced IFN $\alpha$ 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	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002717">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002717</a>

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2430 号

Mechanisms of enhanced IFN $\alpha$  production in monocytes of SLE

SLE 単球における IFN $\alpha$  産生亢進機序の解明

久我 大雅 (くが たいが)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、全身性エリテマトーデス (SLE) における interferon  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) 産生亢進のメカニズムを明らかにした臨床的に意義のある論文である。IFN $\alpha$  など I 型インターフェロン (IFN) は SLE 病態形成に深く関与することが知られている。その産生細胞として、形質細胞様樹状細胞に加え stimulator of IFN genes (STING) 経路刺激により活性化した単球が注目されている。本論文では、SLE 患者 (5 例) および健常人単球 (5 例) を用いたトランスクリプトーム解析により、SLE 患者単球では IFN $\alpha$  産生細胞で転写因子 GATA4 の発現が亢進していることを見出した。また SLE 患者単球 (8 例) と健常人単球

(6 例) における各種遺伝子発現量をリアルタイム PCR を用いて比較したところ、SLE 患者単球では細胞老化関連遺伝子である CDKN2A の発現が定常状態から高く、STING 経路刺激により更に上昇することも明らかにした。さらに、GATA4 は細胞老化関連分泌現象を制御する遺伝子であることに着目し、GATA4 が IFN $\alpha$  遺伝子の発現を制御することをノックダウンや遺伝子導入法を用いて実証した。

本論文は SLE における IFN $\alpha$  産生亢進において単球の細胞老化が関連すること、GATA4 が IFN $\alpha$  の産生を制御することを初めて明らかにした。SLE に対する治療薬として抗 I 型 IFN 受容体抗体が近年承認され、I 型 IFN をターゲットとした治療戦略の確立が進められている。本研究は IFN $\alpha$  産生を制御するターゲットとして GATA4 の可能性を示した臨床的に意義のある論文である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。