

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

(所定様式⑤)

論 文 内 容 の 要 約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	久我 大雅
論文題名	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		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】 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。そこでRNAシーケンスを用いた網羅的解析により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。

【方法】 SLE患者および健常人の末梢血単核球由来の単球に2'3'-cGAMP (STINGアゴニスト)を用いて刺激後、ソーターを用いて単離したIFN α 陽性細胞/IFN α 陰性細胞のRNAシーケンス解析を行った。SLE患者および健常人の単球を2'3'-cGAMPで刺激し、リアルタイムPCRで各種遺伝子の発現を定量した。siRNAを用いてGATA4ノックダウンもしくはGATA4を遺伝子導入したHEK293T細胞株を2'3'-cGAMPで刺激し、IFN1の発現についてリアルタイムPCRで比較した。

【結果】 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や、細胞老化を起こした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。SLE患者単球と健常人単球の発現変動遺伝子解析により、SLE患者単球ではGATA4に加えてCDKN2Aなどの細胞老化関連遺伝子の発現亢進が見られた。これらの遺伝子の発現をリアルタイムPCR解析により確認したところ、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CDKN2A発現量の亢進が見られた。GATA4は2'3'-cGAMPで刺激により誘導され、その発現量はSLE患者で高かった。2'3'-cGAMP刺激に対するHEK293T細胞株のIFN1発現はGATA4をノックダウンにより低下し、GATA4遺伝子導入により増加した。

【考察】 SLEにおけるIFN α 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 α 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。本研究により、IFN α 産生を制御するターゲットとしてGATA4の可能性が明らかとなった。