

## 論文の要約

報告番号	① 乙	第 1300号	氏名	Irene Lorinda Indalao
学位論文題目	IL-1 $\beta$ is a key cytokine which induces trypsin upregulation in influenza virus-cytokine-trypsin cycle.			
<p>論文の要約</p> <p>インフルエンザ感染の重症化は、代謝の未熟な乳幼児や代謝障害を持つ慢性疾患患者や高齢者に多く、その対策が強く望まれている。インフルエンザウイルスの体内増殖と、サイトカインストームが導く多臓器不全には、インフルエンザウイルス-サイトカイン-トリプシンサイクルによる感染宿主細胞内のトリプシンの発現増加が主要な機序になっていることを、我々はこれまで報告してきた。本研究では、インフルエンザ感染と共に増加する種々のサイトカインの中で、トリプシンの発現増加を制御している鍵となるサイトカインの存在を想定して解析を試みた。</p> <p>5週齢のSPF雌マウスと、ヒトの肺胞II型培養上皮癌細胞（A549細胞）に、influenza A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (PR8) を感染させて、各種サイトカインとトリプシンの発現増加をモニターすると共に、マウスにおいては、肺の炎症性細胞浸潤をモニターした。PR8をマウスに経鼻感染させると、感染ウイルス量に依存して、感染後3日目のIL-1<math>\beta</math>、IL-6、TNF-<math>\alpha</math>発現量は増加してピークを示し、その後徐々に減少したが、トリプシンは同じく3日目に発現ピークを示したが、その後8日目まで持続的高値を維持した。PR8の経鼻感染の代わりに、IL-1<math>\beta</math>、IL-6、TNF-<math>\alpha</math>サイトカインのそれぞれ、あるいは種々の組み合わせを腹腔内注射してトリプシンの発現増加をモニターしたところ、これらのサイトカイン単独処理ではトリプシンの発現増加は見られなかったが、IL-1<math>\beta</math>を含む少なくとも複数のサイトカイン共存下で、トリプシンの発現増加とマウスの体重低下が見られた。これ等の結果から、インフルエンザ感染に伴うトリプシン誘導のシグナル伝達カスケードの中で、IL-1<math>\beta</math>はその上位に位置して不可欠な役割を担っていると推定された。次に、A549細胞の培地中にIL-1<math>\beta</math>を添加したところ、2~4時間後に培地中のIL-1<math>\beta</math>の急速増加が認められ、続いて4~6時間後にIL-6、TNF-<math>\alpha</math>の急速な増加が観察された。細胞内トリプシンIの発現は、これらのサイトカインの増加がそろった添加後8時間目に有意な増加を認めた。IL-1<math>\beta</math>の刺激は、トリプシンI以外にA549細胞のトリプシンII、IIIの発現誘導についても、添加後8時間をピークに観察された。またIL-1<math>\beta</math>特異抗体によるIL-1<math>\beta</math>の中和は、A549細胞におけるこれらサイトカインとトリプシンIの誘導を、全て有意に減少させた。さらにIL-1<math>\beta</math>特異抗体をPR8ウイルスの経鼻感染の1時間前にマウスの腹腔内に注射したところ、インフルエンザ感染による肺の炎症性細胞の浸潤が、コントロールとして投与したマウスのIgGや生理食塩水と比較して、有意に抑制された。</p> <p>以上の結果から、インフルエンザウイルス-サイトカイン-トリプシンサイクルにおいて、IL-1<math>\beta</math>はその中心的な役割を担って、肺でのトリプシンの発現増強と、その後の肺の炎症に関与していることが明らかになった。</p>				