

Title	NLRC5 Deficiency Does Not Influence Cytokine Induction by Virus and Bacteria Infections
Author(s)	Pandey, Surya
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34154">https://hdl.handle.net/11094/34154</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) Surya Pandey (スーリヤ パンデー)

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 大阪大学教授	審良 静男
	副査 大阪大学教授	竹田 潔
	副査 大阪大学教授	熊 御 淳

## 論文審査の結果の要旨

自然免疫は病原体の認識やその後の炎症反応誘導に必須な生体防御機構である。自然免疫による病原体成分の認識は Toll-like receptors (TLR) や Nod-like receptors (NLR) といった自然免疫受容体群によって行われる。NLR は 20 程度のメンバーから形成されているファミリーであるが、その機能については不明な点が多い。Surya Pandey 氏は、新規 NLR メンバーとして NLRC5 の同定を行った。NLRC5 を培養細胞内で過剰発現すると、細胞から炎症性サイトカインの一つ IL-1 $\beta$  の産生が誘導されたことから何らかの成分を認識し炎症誘導を惹起する役割が示唆された。続いて、NLRC5 欠損マウスを作成し、様々な刺激に対する IL-1 $\beta$  ならびに他の炎症性サイトカイン (IL-6, TNF $\alpha$ ) の産生を検討した。その結果、NLRC5 欠損細胞ではこれまで知られている誘導因子 (細菌 LPS, ATP, 尿酸結晶, Zymosan, Francisella tularensis 感染, サルモネラ感染, ウイルス DNA) に対するサイトカイン産生に異常は認められなかった。これらのことから、NLRC5 は未知の病原体成分あるいは自己由来分子を認識し炎症性サイトカインを誘導する役割を果たしている可能性が示唆された。これらの成果は免疫学研究の発展に大いに貢献するものであり学位の授与に値すると考えられる。

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 〔論文題名〕 NLRC5 Deficiency Does Not Influence Cytokine Induction by Virus and Bacteria Infections

(NLRC5欠損はウイルスや細菌感染によるサイトカイン誘導に影響を与えない)

専攻名： 予防環境医学専攻

氏名： Surya Pandey

## 〔目 的〕

Nucleotide-binding domain and leucine rich repeat containing gene family receptors (NLRs) are cytosolic proteins that respond to a variety of pathogen and host components to induce inflammatory cytokines. NLRC5 or otherwise called NOD27 is one such member of CARD containing sub family of NLR family. It was reported in the *in vitro* studies that NLRC5 binds to IKK $\alpha$  and IKK $\beta$  and inhibits their activation, thereby serving as a negative regulator of NF- $\kappa$ B activation. Moreover, the CARD of NLRC5 directly interacts with those of RLRs and suppresses NF- $\kappa$ B and IRF3 activation. On the contrary, another study showed that NLRC5 overexpression induces IFN- $\beta$  promoter activation and enhances RLR-mediated antiviral responses. However, the *in vivo* function of NLRC5 in antiviral immune responses remains unclear. So, the objective of our study was to generate NLRC5-deficient mice and analyze its phenotype in terms of antiviral innate immune responses.

## 〔方法ならびに成績〕

To understand the physiologic roles of NLRC5, we generated NLRC5-deficient mice using a standard gene targeting method and compared the production of cytokines from Macrophages and dendritic cells derived from NLRC5-deficient and wild type mice in response to TLR ligands and inflammasome activators as measured by ELISA and qPCR.

We found that NLRC5-deficient mice induced relatively normal levels of IFN- $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  after treatment with LPS, poly-IC, dsDNA, NDV, HSV-1, and *L. monocytogenes* suggesting that NLRC5 deficiency does not affect TLR, RLR, and DNA sensor signaling in mice. The serum cytokine levels after polyinosinic-polycytidylic acid infection were also comparable between control and NLRC5-deficient mice.

Further, our findings that NLRC5 overexpression induced caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  production implicated that NLRC5 forms an inflammasome. However, NLRC5 deficiency did not abrogate IL-1 $\beta$  production in response to various stimulations, including LPS plus ATP or nigericin, MSU, curdlan, poly-IC, poly (dA:dT), and *F. tularensis* infection, which activate NLRP3 or AIM2 inflammasomes.

## 〔総 括〕

Our data suggest that NLRC5 is dispensable for the induction of inflammatory cytokines and type I IFN by macrophages and dendritic cells in response to RNA viruses, DNA viruses, and bacteria. NLRC5 overexpression promotes IL-1 $\beta$  production via caspase-1, suggesting that NLRC5 constitutes an inflammasome. However, as there was no reduction of IL-1 $\beta$  in NLRC5-deficient cells in response to known inflammasome activators, it implicates that NLRC5 controls IL-1 $\beta$  production through an unidentified pathway. These findings indicate that NLRC5 is dispensable for cytokine induction in virus and bacterial infections under physiologic conditions.