



Title	Aryl Hydrocarbon Receptor Negatively Regulate Type I Interferon Production and Development of Murine Lupus.
Author(s)	Lee, So Young
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34586
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

[題名]

Aryl Hydrocarbon Receptor Negatively Regulates Type I Interferon Production and Development of Murine Lupus.

(Aryl Hydrocarbon ReceptorはI型インターフェロン生産とマウスルーパス発生を制御する。)

学位申請者 LEE SOYOUNG

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a highly heterogenous multi-organ autoimmune disorder characterized by the production of diverse autoantibodies and a broad spectrum of clinical manifestations. The aetiology and pathogenesis of lupus remains thus far unclear. Although all the key components of the immune system are involved in the pathogenesis of lupus, our current understanding highlights an important role for autoantibodies against RNA-containing protein complexes and immune complex deposition leading to inflammation. The RNA found in these complexes is capable of promoting the production of interferon (IFN)- α through the stimulation of toll-like receptors (TLRs). Importantly numerous studies in both animals and humans now suggest an important role for type I IFN in the pathogenesis of this disease. Type I IFN production is induced through TLR signaling. Type I IFN signaling and subsequent feedback induction of type I IFN production, are critically dependent on the STAT 1 transcription factor. However, how type I IFN activity is regulated through inhibition of STAT 1 function is poorly understood.

Here, I demonstrated the relationship between AHR and type I IFN production firstly in this study. I show that type I IFN production and signaling both in cultured plasmacytoid dendritic cells (pDCs), and *in vivo*, is significantly higher in Aryl hydrocarbon receptor (AHR) knockout mice compared to wild-type mice, following stimulation with TLR 7/9 agonists. I demonstrate that through TLR 7/9 signaling and IFN- α by itself, expression of AHR is induced, which in-turn forms an inhibitory interaction with STAT 1. This interaction attenuates both type I IFN signaling and in-turn, positive-feedback induction of type I IFN. Furthermore, in pristane-induced murine lupus (type I IFN-dependent disease), I found that production of type I IFN and

expression of IFN-stimulated genes in AHR knockout mice is higher than in wild-type mice. In contrast, type I IFN and expression of IFN-stimulated genes in AHR over expression mice or AHR agonist-treated mice is inhibited compare to wild-type mice or AHR agonist-untreated mice. In conclusion, my study suggests that AHR negatively regulate type I IFN signaling and production through TLR 7/9, and the pristane-induced murine lupus.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Lee Soyoung)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主査 教授	岸本 忠三
	副査 教授	審良 静男
	副査 教授	菊谷 仁
	副査 教授	改正 恒康

論文審査の結果の要旨

I型インターフェロン (IFN) は、抗ウイルス免疫ばかりでなく、自己免疫疾患の病態形成にも関与することが注目されている。しかしながら、I型IFNの産生を制御する分子機構についてはよくわかっていない。Soyoung Leeは、シグナル伝達分子AHRが、I型IFNの産生を負に制御することを明らかにした。

形質細胞様樹状細胞 (PDC) は、核酸センサーTLR9の刺激により、大量のI型IFNを産生する。TLR9刺激により、AHRの発現は迅速に誘導された後、その発現は徐々に刺激前のレベル以下に低下する。興味あることに、AHRの発現が低下した後に、I型IFNの産生が認められた。このことから、AHRがI型IFNの産生を負に制御している可能性が示唆された。次にAHR欠損マウスを解析したところ、in vitroでTLR9刺激を受けたPDCからのI型IFN産生、および、in vivoでTLR9リガンドを投与されたマウス血中のI型IFNレベルが、野生型マウスと比較して有意に増加していた。一方、AHRを過剰に発現させたトランスジェニックマウスでは、I型IFN産生は低下しており、AHRのアゴニストの添加により、PDCからのI型IFN産生は抑制された。これらの所見から、AHRがI型IFN産生の負の制御に関与していると考えられた。分子機序としては、AHRが、I型IFNの産生誘導に必須のシグナル伝達分子であるIRF-7やSTAT1と会合することにより阻害している可能性が示唆された。

プリスタン (2,6,10,14-テトラメチルペニタデカン) をマウスに投与することにより、I型IFN依存的に自己免疫疾患様症状を誘発することができる (プリスタン誘導マウスループスモデル)。AHR欠損マウスにプリスタンを投与することにより、野生型マウスと比較して、自己抗体産生、腎炎症状 (タンパク尿) がより顕著に認められた。このことから、AHRは、I型IFN産生を制御することにより、自己免疫疾患の病態を制御していることが示唆された。

本研究は、自己免疫疾患の治療のための新たな標的分子としてAHRが重要であることを示したと言う点で非常に意義深く、今後の発展が期待される。プレゼンテーションもまとまっており、質問の受け答えも的確であった。関連分野についても熟知しており、今後の問題点を把握していることも伺えた。よって、本研究は、博士学位を授与するに相応しいものと認められる。