OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Arid5a expression is induced through a novel TRIF-dependent IKKβ/TBK1/STAT1 signaling axis in response to TLR4 stimulation in human macrophages.
Author(s)	Metwally, Hozaifa
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72178
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

Abstract of Thesis

Name (Hozaifa Saad Hassan Metwally)

Title	Arid5a expression is induced through a novel TRIF-dependent IKKß/TBK1/STAT1 signaling axis in response to TLR4 stimulation in human macrophages. (Arid5aはTRIF依存性IKKβ/TBK1/STAT1という新しいシグナル系により発現する。)

Toll like receptor 4(TLR 4)is a unique member of cell membrane TLRs that initiates signaling from the cell surface through TIRAP/MYD88 activating NF-kB pathway that initiates transcription of pro-inflammatory cytokines. Upon ligation, TLR4 becomes endocytosed and induce signaling from the endosomal compartment through TRAM/TRIF activating IRF3/IRF7 pathway that initiates transcription of type I interferons. Although TRIF is well-known to be indispensable for type I interferons and other pro-inflammatory cytokines expression, the exact mechanism is not completely understood. AT-rich interactive domain-containing 5a (Arid5a) is an RNA-binding protein, which stabilizes interleukin 6 (Il6) mRNA. Using human primary macrophages and human macrophage cell line (THP-1), I found that Arid5a expression requires a novel signaling pathway downstream of TLR4. This signaling pathway depends on TLR4 endocytosis where TRIF signaling induces the formation of a unique serine/threonine kinase complex between IKKβ/TBK1. This complex in turn phosphorylates STAT1 at a novel threonine 749 residue resulting in Arid5a expression. In conclusion, this current work identifies a novel TRIF-dependent IKKB/TBK1/STAT1 signaling axis downstream of TLR4, which is pivotal for Arid5a expression. Moreover, the results indicate that TLR4 endocytosis is not only important for type I interferons expression, but also plays important role in Il6 mRNA stabilization through Arid5a expression.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　　名　（　Hozaifa Saad Hassan Metwally　）		
論文審査担当者	（職）	氏　　名
	主 査　特任教授	岸本　忠三
	副 査　教授	山本　雅裕
	副 査　教授	山﨑 晶

論文審査の結果の要旨

RNA結合蛋白Arid5aはIL-6mRNA の3’ UTR に結合して、その安定化をひきおこしIL-6の異常産生に関与している。今回申請者は、このArid5a が Toll like receptor 4（以下TLR4）を介するシグナルにより誘導される過程を明らかにした。

Arid5aはTLR4から Myd88 非依存的に誘導され、特に今回の彼の研究によって今まで知られていなかった新しいセリンースレオニンキナーゼによって STAT1 の新しい活性化が引き起こされることが明らかになった。

この研究によって明らかとなった新しい STAT1 の活性化は、今后、炎症や癌における新しい分子メカニズムに STAT1 が関わるプロセスを明らかになることが期待される。

よって、博士学位論文に値するものと認める。