



Title	ZBP1 governs the inflammasome-independent IL-1 α and neutrophil inflammation that play a dual role in anti-influenza virus immunity
Author(s)	百田, 匡寿
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/76252
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

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 百田 匡寿			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹田 潔
	副 査	大阪大学教授	堀井 俊彦
	副 査	大阪大学教授	熊 郷 淳

論文審査の結果の要旨

インフルエンザウイルス感染において、IL-1受容体の活性化による炎症応答の誘導が後の獲得免疫の成立とウイルス排除に重要であることが報告されている。一方、その上流と考えられているインフラマソーム経路の活性化とIL-1 β については、その構成要素であるNLRP3の遺伝子欠損マウスにおいてもインフルエンザウイルスに対する抵抗性が変化しないことからインフラマソーム非依存的な経路が存在する事も示唆されている。本研究はインフルエンザウイルス感染によって誘導される炎症応答が、NLRP3インフラマソーム非依存的な経路であるZBP1を介したネクロシス様細胞死の誘導とそれに伴うIL-1 α の放出を起点としていることを明らかにしたものである。また、ZBP1遺伝子欠損マウスを用いることで、生体内でも細胞死によるIL-1 α の放出がウイルス排除にとって有用であることを示した一方、重症感染においては過度の好中球性炎症と好中球細胞外トラップの放出による肺組織傷害を引き起こすことも明らかにした。インフルエンザウイルスが誘導する炎症応答の原因として、これまで未検討であったIL-1 α の関与とその分子機序を明らかにした本研究論文は、特に好中球性炎症を伴う重症性インフルエンザ肺炎の発症についての新たな知見をもたらすものであることから、学位論文に値する。

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	百田 匡寿
論文題名 Title	ZBP1 governs the inflammasome-independent IL-1 α and neutrophil inflammation that play a dual role in anti-influenza virus immunity (ZBP1はインフルエンザウイルスに対する免疫において2つの役割を果たすIL-1 α と好中球性炎症をインフラマソーム非依存的に制御する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 インフルエンザウイルス感染において、NLRP3インフラマソーム複合体を介したIL-1βの分泌とその生体防御への寄与は既存研究によって明らかとなっている。一方、IL-1βと受容体を共有するIL-1αについては、その分泌の有無も含めてインフルエンザウイルス感染における生理学的意義は不明である。そこで筆者らはインフルエンザウイルス感染におけるIL-1αの分泌機構とその生理学的な意義について検討を行う事とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 まずインフルエンザウイルス感染におけるIL-1αの生理学的意義を明らかにするため、IL-1αの遺伝子欠損マウスに半致死量のA型インフルエンザウイルスであるPR8株を経鼻感染させた。その結果、IL-1αの遺伝子欠損マウスでは著しい生存率の低下が確認された。さらにIL-1αの遺伝子欠損マウスでは肺洗浄液中のIL-1β濃度も著しく低下していた。これらのことから、IL-1αはインフルエンザウイルス感染において、IL-1βの上流に位置し宿主防御に必須のサイトカインであることが明らかとなった。 次にIL-1αの分泌機構について明らかにするため、まず筆者らはIL-1βの分泌に必須であるNLRP3インフラマソーム経路の関与について検討することとした。NLRP3インフラマソーム複合体を構成するタンパク質である、NLRP3, ASC, Caspase-1/11の遺伝子欠損マウス骨髓からそれぞれ樹立したマクロファージにインフルエンザウイルスを感染させたところ、IL-1αの分泌量に変化は見られなかった。IL-1αはIL-1βと異なり、その遺伝子発現に刺激を必要とせず、多くの細胞において恒常的に発現している。そのためIL-1αは細胞死に伴い容易に細胞外へと流出する事が知られている。そのような背景から筆者らは次にインフルエンザウイルスが誘導する細胞死とIL-1αとの関係性を検討するため、ZBP1遺伝子欠損マウス骨髓由来のマクロファージにインフルエンザウイルスを感染させて、細胞死と上清中のIL-1αを測定した。既存研究と一致して、インフルエンザが誘導する細胞死はZBP1遺伝子欠損細胞において著しく減弱した。さらにこの細胞ではインフルエンザ感染後の上清中へのIL-1αの放出も著しく低下していることが明らかとなった。これらのことから、インフルエンザウイルスによって誘導されるIL-1αの分泌はNLRP3インフラマソームの活性化とは独立した経路であるZBP1を介した細胞死によって制御されている事が明らかとなった。事実、NLRP3インフラマソーム関連遺伝子を欠損させたマウスでは肺胞洗浄液中のIL-1α濃度、並びにその生存率に有意差が認められなかったのに対し、ZBP1遺伝子欠損マウスでは肺胞洗浄液中のIL-1α濃度のみならずIL-1β濃度、肺中インフルエンザウイルス量、並びに生存率も著しく低下していたことから、生体内においてもZBP1を介したIL-1αの分泌は生体防御に必須であることが強く示唆された。 一方、インフルエンザウイルス感染の主症状である肺の炎症についてフローサイトメトリーによる詳細な解析を行ったところ、ZBP1遺伝子欠損マウスでは好中球の肺への流入出が著しく低下していた。さらに肺組織障害の一要因とされる好中球細胞外トラップ(Neutrophil extracellular traps; NETs)の形成も減弱しており、それに伴い肺組織傷害の低減も確認できた。この現象の生理的意義を明らかにするため、重篤なインフルエンザ肺炎症を誘導する経気道インフルエンザ感染マウスモデルでその生存率と肺炎症を確認したところ、経鼻感染と同様にZBP1遺伝子欠損マウスではウイルス量の増加していたにもかかわらず、経気道感染による重症感染モデルにおいてはZBP1遺伝子欠損はマウスの生存に対して有利に働いた。 〔総 括(Conclusion)〕 以上の結果からZBP1によって制御された細胞死はNLRP3非依存的なIL-1αの分泌を介してウイルス排除に寄与する一方、重症インフルエンザ感染に見られる重篤な肺炎症の原因であることが明らかとなった。この結果はインフルエンザの重症度に合わせた治療法開発の一助になると考えられる。	