

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 RAMACHANDRAN PRAKASAM

〔題名〕

Analysis of the molecular mechanisms linking the heat shock response and inflammatory gene expression in endothermic organisms

(恒温動物の熱ショック応答と炎症性遺伝子発現を関連づける分子機構の解明)

〔要旨〕

熱ショック応答は、温度や環境ストレスに対する太古に備えられた生体の防御機構の一つであり、一群の熱ショックタンパク質 (HSPs) の誘導を特徴とする。この応答を制御するのが、熱ショック応答配列 (HSE) に結合する熱ショック因子 (HSF) である。脊椎動物 HSFファミリーは、HSF1からHSF4までの4つで構成されている。その中で、哺乳動物ではHSF1が、鳥類ではHSF3がHSPの主要な調節因子である。最近、我々は、熱ショックがLPS刺激による炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1 β 、TNF- α) の発現を、哺乳動物 HSF1を介して直接あるいは間接的に抑制することを明らかにした。このHSF1を介する負の調節ループは、過剰な発熱反応や組織障害を抑制するために重要と考えられる。しかしながら、恒温動物の中でも例外的に高い体温 (40から44 $^{\circ}$ C) を保つ鳥類の発熱性サイトカイン発現における熱ショックの作用については明らかではない。本研究により、ニワトリ細胞においては、哺乳動物細胞とは逆に、熱ショックがIL-6の発現を顕著に誘導することを明らかにした。ニワトリ HSF3が直接IL-6遺伝子へ結合して、それを活性化することも分かった。発熱反応に関連するニワトリのIL-1 β やATF3の発現も、哺乳動物細胞の発現とは異なっていた。これらの結果は、鳥類において、発熱反応がHSF3-IL-6経路からなるフィードフォワード回路によって増幅されること、さらには恒温動物の体温調節における熱ショック応答の重要性を示唆している。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1346 号	氏 名	RAMACHANDRAN PRAKASAM
論文審査担当者	主査教授	玉田 耕治	
	副査教授	谷澤 幸生	
	副査教授	中井 彰	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Analysis of the molecular mechanisms linking the heat shock response and inflammatory gene expression in endothermic organisms (恒温動物の熱ショック応答と炎症性遺伝子発現を関連づける分子機構の解明)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Chicken <i>IL-6</i> is a heat-shock gene (ニワトリ <i>IL-6</i> 遺伝子は熱ショック遺伝子である) 掲載雑誌名 FEBS Letters 第 587 巻 第 21 号 P. 3541 ~ 3547 (2013 年 9 月 掲載)			
(論文審査の要旨) 熱ショック応答は、温度や環境ストレスに対する太古に備えられた生体の防御機構の一つであり、一群の熱ショックタンパク質 (HSPs) の誘導を特徴とする。この応答を制御するのが、熱ショック応答配列 (HSE) に結合する熱ショック因子 (HSF) である。脊椎動物 HSF ファミリーは、HSF1 から HSF4 までの 4 つで構成されている。その中で、哺乳動物では HSF1 が、鳥類では HSF3 が HSP の主要な調節因子である。最近、我々は、熱ショックが LPS 刺激による炎症性サイトカイン (IL-6、IL-1b、TNF- α) の発現を、哺乳動物 HSF1 を介して直接あるいは間接的に抑制することを明らかにした。この HSF1 を介する負の調節ループは、過剰な発熱反応や組織障害を抑制するために重要と考えられる。しかしながら、恒温動物の中でも例外的に高い体温 (40 から 44°C) を保つ鳥類の発熱性サイトカイン発現における熱ショックの作用については明らかではない。本研究により、ニワトリ細胞においては、哺乳動物細胞とは逆に、熱ショックが IL-6 の発現を顕著に誘導することを明らかにした。ニワトリ HSF3 が直接 <i>IL-6</i> 遺伝子へ結合して、それを活性化することも分った。発熱反応に関連するニワトリの IL-1b や ATF3 の発現も、哺乳動物細胞の発現とは異なっていた。これらの結果は、鳥類において、発熱反応が HSF3-IL-6 経路からなるフィードフォワード回路によって増幅されること、さらには恒温動物の体温調節における熱ショック応答の重要性を示唆している。 本研究課題の目的および研究の進め方は論理的であり、実験方法も信頼性が高いものであった。得られた結果の解釈も妥当である。熱ショック応答と炎症性遺伝子発現を関連づける新たな分子機序を示し、恒温動物の体温調節機構の進化に新たな洞察を加える研究成果であるものと判定された。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認められた。			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。