

# 審査の結果の要旨

氏名 森山 美優

本論文ではインフルエンザウイルスによる細胞質中 DNA 受容体を介した自然免疫応答の制御機構について述べられている。具体的には、インフルエンザウイルスの 2 つのウイルスタンパク質 (M2, PB1-F2) が細胞質中にミトコンドリア DNA (mtDNA) の放出を引き起こし、これを細胞質中の二本鎖 DNA 受容体である cGAS、STING が認識することで自然免疫応答を誘導していることや、インフルエンザウイルス NS1 タンパク質が cGAS、STING を介した自然免疫応答を阻害していることについて述べられている。

以前ヘルペスウイルスの感染細胞で報告されていた mtDNA の細胞質中への放出が、野生型のインフルエンザウイルスの感染細胞でも認められることを見出したことから研究がスタートしている。研究の結果、インフルエンザウイルスの感染による mtDNA の放出はミトコンドリア活性酸素種やミトコンドリア膜透過性遷移孔依存的であることが明らかとなった。またインフルエンザウイルスによる mtDNA 放出はインフルエンザウイルス M2 タンパク質や、インフルエンザウイルスの PB1-F2 タンパク質とウイルス RNA の組み合わせによるものであることが述べられている。

これまでインフルエンザウイルスの感染に対して引き起こされる自然免疫応答は主にウイルスのゲノム RNA が宿主の RNA 受容体によって認識されることが引き金となると考えられてきた。本論文冒頭においてインフルエンザウイルスの感染細胞で二本鎖 DNA である mtDNA の細胞質中への放出が見出されたことから、続いてインフルエンザウイルスの感染における細胞質中の二本鎖 DNA 受容体 (cGAS、STING) の役割を明らかにすることを目的に研究を行った結果、cGAS 安定発現細胞株において、インフルエンザウイルス感染後の I 型インターフェロン (IFN- $\beta$ ) 遺伝子の転写が増強されたことや、cGAS または STING 欠損細胞ではインフルエンザウイルス感染後の IFN- $\beta$  遺伝子の転写が低下したことが述べられている。またインフルエンザウイルス感染マウスの肺胞洗浄液中に mtDNA が検出され、cGAS または STING 欠損マウスでは、肺組織中のインフルエンザウイルス感染後の IFN- $\beta$  遺伝子の転写量が野生型と比較して低下していたことも明らかとなった。

インフルエンザウイルスはウイルスの増殖の障壁となる宿主の自然免疫応答を回避するための様々な手段を進化させてきており、特にインフルエンザウイルスの NS1 タンパク質は RNA 受容体によるウイルスゲノム RNA の認識を阻害していることが知られている。本論文中ではこの NS1 タンパク質が二本鎖 DNA 刺激による IFN- $\beta$  応答を抑制することや、mtDNA と相互作用することが示されており、これらの機能には NS1 タンパク質の RNA 結合ドメインが重要な役割を果たしていることが述べられている。

本論文内容は、インフルエンザウイルスが細胞質中 DNA 受容体である cGAS、STING

を介した自然免疫応答を引き起こしていることを細胞のみならず実験動物レベルで示した世界で初めての知見であり、その生理学的意義などさらなる研究への波及効果が期待される。

なお、英語論文は五十嵐学博士、小柴琢己博士、入江崇博士、高田礼人博士、一戸猛志博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の計画、遂行および結果の分析、検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上1466字