

論文の内容の要旨

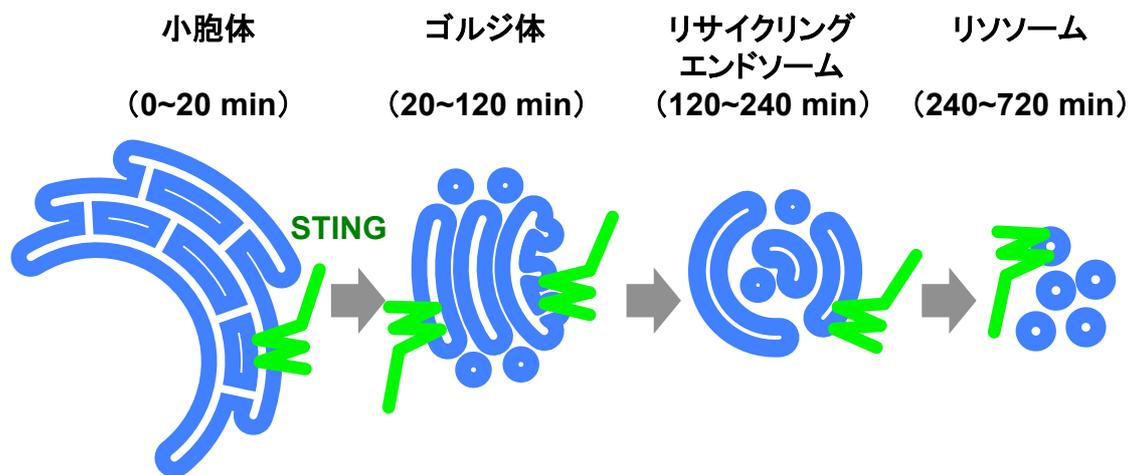
論文題目 Intracellular traffic pathway of STING upon its ligand stimulation
(DNA ウイルスセンサー-STING の細胞内輸送経路の解明)

氏名 向井 康治朗

ウイルス感染の初期応答において自然免疫応答は重要な役割を担っている。具体的には、宿主細胞にウイルスが感染すると、パターン認識受容体 (Pattern-Recognition Receptors: PRRs) が病原体固有に存在する構造 (Pathogen-Associated Molecular Patterns: PAMPs) を認識してシグナルが伝達され、I 型インターフェロンや炎症性サイトカインの転写が誘導される。これらサイトカインはウイルスの複製の阻害や獲得免疫の誘導に重要な役割を果たしていることが知られている。PRRs としては、ウイルス核酸を PAMPs として認識する Toll-like receptor や RIG-I like receptor、leucine-rich repeat containing receptor がよく知られており、解析が進んでいる。それに加えて最近、細胞質中のウイルス DNA に応答して I 型インターフェロンおよび炎症性遺伝子群の転写を誘導するのに必須な小胞体局在分子 STING (STimulator of INterferon Genes) が同定され、その重要性が明らかとなってきた。興味深いことに、DNA ウイルスに感染した細胞では、STING は小胞体から核近縁部のオルガネラにその局在を変化させる。個体レベルにおいては、STING 欠損マウスが DNA ウイルス感染に脆弱となる一方で、STING の過剰な活性化は自己免疫疾患を引き起こすことがマウス及びヒトで報告されている。このことから、STING の活性化は厳密に制御される必要

があると考えられる。

本研究では、STING の詳細な細胞内輸送経路を明らかにすることを目的として解析を行った。核近傍のオルガネラの空間分解能が高い COS-1 細胞を利用して、EGFP-mSTING 安定発現株を樹立し、膜透過性のマウス特異的 STING リガンドである DMXAA で刺激した時の STING の局在を評価した。その結果、刺激後 20~120 分でゴルジ体、120~240 分でリサイクリングエンドソーム、240~720 分でリソソームへ移行することが明らかとなった (図 1)。STING の下流で活性化される分子 TBK1 のリン酸化を調べたところ、STING が小胞体に局在している時間帯ではリン酸化は起きておらず、小胞体を脱出した後に起きていることが明らかとなった。本研究により、STING の活性化には当初考えられていたリガンド刺激に加えて、膜輸送経路を介した活性化機構が存在することが示唆された。



(図 1) 刺激依存的な STING の細胞内輸送経路とそのタイムコース