

審査の結果の要旨

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。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。興味深いことに、DNAウイルスに感染した細胞で、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ことが示されているが、この局在変化の意義は全く分かっていない。向井は本論文において、STINGの詳細な細胞内輸送経路を明らかにし、さらにその局在変化の意義を解明することを目指した。

向井は本論文において、まず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で細胞を刺激することで、STINGの詳細な局在と下流分子の活性化(TBK1のリン酸化、IL6/IL8/TNF α /IFN β mRNA発現上昇)を評価する実験系を構築した。その結果、STINGは刺激後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を明らかにした。さらに、TBK1のリン酸化を指標にSTINGの下流の活性化を評価し、STINGがtrans-Golgi networkにおいてTBK1を活性化していることを示した。このゴルジ体での活性化に着目してさらに解析を進め、ゴルジ体でSTINGがパルミトイル化されることを新たに見出した。パルミトイル化阻害剤、もしくはパルミトイル化を担うシステイン(Cys88, Cys91)をセリンに置換した変異STINGを用いた解析により、このSTINGのパルミトイル化が下流のシグナルの活性化(TBK1のリン酸化、IL6/IL8/TNF α /IFN β mRNA発現上昇)に必要なことを示した。

向井の博士論文は、STING活性化の新規メカニズムを示すとともに、STINGのパルミトイル化が自己免疫疾患、ウイルス感染症の新たな治療ターゲットとなる可能性を提案しており、生物学・薬学の領域において非常に意義深い論文であると評価できる。

よって本論文は博士(薬科学)の学位請求論文として合格として認められる。