



Title	ウイルス感染における新規自然免疫核酸センサーシグナル機構の解明と感染制御への応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	橋爪, 芽衣
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第14009号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/78070
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Mei_HASHIZUME_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 橋爪 芽衣

学位論文題名

ウイルス感染における新規自然免疫核酸センサーシグナル機構の解明と感染制御への応用

冬季に流行するインフルエンザなど、我々ヒトの体は日々様々な感染症の危険に曝されている。ウイルス感染症は現在まで数多くのパンデミックを引き起こし、多くの死者を出しているにもかかわらず、その治療法の多くは対処療法のみで根本的な治療法の見つかっていない感染症がほとんどである。一方、生体内で病原微生物の増殖や病気の発症を防いでいるのが免疫システムである。なかでも自然免疫系は感染初期に微生物の侵入を感知し、インターフェロン(IFN, 以下IFNと記す) やサイトカインの誘導等を介し活性化されることで、体内からの病原微生物の排除に重要な役割を果たす。これまでに数多くの細胞質内で微生物由来核酸を認識する自然免疫核酸センサーが同定され、その細胞内局在や下流のシグナル経路、調節因子、翻訳後修飾等が報告されており、これらの分子を標的とした抗ウイルス薬の開発などが期待される。

まず、第1章では学位論文研究の総括的な序章と研究目的について述べ、著者は宿主のウイルス防御メカニズムを明らかにすることによるウイルス感染の制御を目指し、実際に細胞および個体レベルでのウイルス感染に対する宿主の自然免疫応答の新規分子機構を調べた。

次に、第2章（流行性角結膜炎起因ヒトアデノウイルス感染症の自然免疫応答による感染制御ならびに不活化剤の評価）では、日本においてしばしば重症な眼感染症を引き起こし、その強い接触感染力による院内感染や集団感染が社会問題となっているにも関わらず、治療法や予防法が確立されていないDNAウイルス、ヒトアデノウイルスD種（HAdV-D）に対する自然免疫応答の解析を行った。まず、HAdV-Dの初感染組織である、ヒト結膜上皮細胞におけるHAdV感染に対する自然免疫応答のプロファイルを解析したところ、III型IFNであるIFN- λ 1が、I型IFNやその他のサイトカインと比較して、優位に誘導されていることが明らかとなった。更にその誘導シグナル経路をsmall interfering RNA (siRNA) によるノックダウン (KD) 系を用いて調べたところ、細胞質DNAセンサーcGAS (cyclic GMP-AMP synthase) とその下流に位置するアダプター分子であるSTING (stimulator of interferon genes) を介してIFNが誘導されていることがわかった。これまで多くの不活化細胞においてIFNはHAdVに対して抗ウイルス作用を発揮しないことが報告されていた。しかしながら実際にヒト結膜上皮細胞において誘導されたIFNがHAdV感染を制御できないのか検討し

たところ、IFN処理したヒト結膜上皮細胞ではウイルス量の抑制が見られた。更に、ウイルスタンパク質のひとつであるCR1 β がIFNの誘導を増強することでウイルス複製を抑制していることも確認された。最後に、HAdV-Dの予防に有効とされる次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) の問題点を解決した、ペルオキソー硫酸水素カリウム (KHSO₅) のHAdV-Dに対する不活化効果を検討した結果、4 Log以上のウイルスDNAコピー数を減少させ、十分な不活化効果を示した。以上の結果より本研究では、HAdV-D感染の制御、予防面で新たな知見をもたらした。

第3章（自然免疫センサー分子の細胞外シグナルを認識する新たな抗ウイルス免疫機構の解明）では、生体内でのウイルス感染に対する自然免疫活性化機構について検討した。細胞質DNAセンサーであるcGASは、DNAウイルスや細菌由来のDNAを認識することによって活性化され、環状ジヌクレオチド (CDNs) であるcGAMPを産生し、そのcGAMPを細胞内小胞体 (ER) においてSTINGが感知し、下流の分子を活性化することでIFNが誘導され、生体防御機構が働くことが考えられている。まず、マウスにおいて各種ウイルス感染時のcGAMPの産生を調べたところ、DNAウイルスだけでなくRNAウイルス感染においてもcGAS依存的にcGAMPが産生され、さらには、cGAMPが血中へと放出されていることが見出された。次に細胞外のcGAMPがどのようなメカニズムで下流のシグナルを活性化させているのかを明らかにするため、様々な細胞で細胞外cGAMPへの応答性ならびにその機序の解析を進めた。その結果、樹状細胞やマクロファージといったモノサイト系の細胞でERに局在しているcGAMPのセンサーSTINGが、細胞膜を突き抜けて細胞外へとリガンド結合領域を表出させ、細胞外のcGAMPを認識していることが明らかとなった。実際に、マウスにおいて、細胞外に表出しているリガンド結合部位に対する中和抗体を処理すると、ウイルス感染の抑制が阻害された。加えて、cGAMP分解酵素の阻害剤(ARL67156)を用いることにより、細胞外のcGAMP濃度を上昇させると、マウスにおけるウイルス感染がより抑制された。このことから、生体内でのDNA及びRNAウイルス感染の両方で、細胞外へのcGAMPの放出と、それを感知し、自然免疫応答を活性化させる新規の機構が明らかとなった。

第4章では本研究の結論について述べた。

本研究では、これまで治療法や予防法のなかったHAdVやその他のウイルスに対して、新たな治療戦略を提案するだけでなく、ウイルス感染時の宿主における自然免疫活性化の新規機構も明らかとした。さらに、細胞質内タンパク質の細胞外への表出という、これまでにない分子の発現パターンを示した。STINGはガン免疫や自己免疫疾患にも関与していることが知られており、この新規機構を利用したSTINGシグナルの調節は自然免疫を基軸とした感染、ガン制御、さらにはその活性化により引き起こされる自己免疫疾患等に対する新規の治療への応用へとつながることも期待される。