HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The roles of AHR and IFI16 in antiviral innate immune response [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山田, 大翔
Description	配架番号：2240
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12136号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61945
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Taisho_Yamada_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　山　田　大　翔

主査　教授　　村　上　正　晃
審査担当者　副査　教授　　瀬　谷　　司
副査　教授　　笠　原　正　典
副査　准教授　森　松　組　子

学 位 論 文 題 名

The roles of AHR and IFI16 in antiviral innate immune response
（抗ウイルス自然免疫応答におけるAHRとIFI16の役割）

申請者は、自然免疫応答の細胞内核酸認識経路における、ダイオキシンなどの環境汚染物質の受容体である Aryl hydrocarbon receptor (AHR)に関与ついて検討を行った。その結果、kynurenine などの内在性リガンドによって恒常的に活性化している AHR の信号が、ウイルス感染時の I 型 Interferons (IFNs)の発現誘導を抑制していることを見出した。さらに、その分子機構として、AHR-inducible genes の一つである TIPARP が、TBK1 を ADP リボシル化することでそのキナーゼ活性を阻害することを明らかとした。本学位論文審査ではこのような研究結果をもとに、より詳細な分子機構や実験方法、さらには本研究で新たに見出した信号伝達抑制機構の生体内での意義などについて議論がなされた。

審査にあたり、まず副査の瀬谷教授から、実験に使用している細胞種に関する質問があった。本研究では、主にマウス MEFs を用いて機能解析が行われているが、TIPARP 分子の分子機能を検討する際に一部、ヒト由来の細胞を使用している実験があり、その実験の妥当性について質問された。申請者は、マウス、ヒトの両方の細胞株を用いて同様の実験結果を得ていることを回答し、実験の妥当性について確認している旨を述べた。さらに、kynurenine を産生する IDO が T_{reg} の分化を促進するという既報の研究と本研究の関連性について質問があった。申請者は、今回の IFN 誘導抑制機構と T_{reg} 分化に関連性がある旨は述べたが、実際にその関連性について検討は行っていないことを回答した。また、TIPARP が TBK1 を翻訳後修飾する点において、その酵素活性の特異性を確認しているかについて質問

があった。申請者は、*in vitro* の実験系において陰性対照として IRF-3 が TIPARP によって翻訳後修飾されないことを確認しており、TIPARP 酵素活性の特異性があることを回答した。次に、副査の森松准教授からは TDO が恒常的に活性化している因子であるかという質問があり、申請者は、TDO は恒常的に活性化して kynurenine を誘導していることや、さらに他に IFN によって誘導される IDO が同様に kynurenine の産生に関与するという情報も加えて回答した。また、本研究において使用している様々なウイルス感染によって活性化される信号伝達経路は同様であるのか、という質問があった。申請者は、ウイルスには自然免疫回避機構が存在することなどを例に取り、ウイルス間では信号が異なっている可能性があることについて言及したが、一方でいずれのウイルス感染においても TBK1 を介した信号が伝達されるため、本研究における検討は妥当である旨を回答した。さらに、使用した VSV の strain について質問があり、申請者は、New Jersey 株を使用していることを回答した。さらに、副査の森松准教授と笠原教授から、本研究で新たに見出した、ウイルス感染時の自然免疫信号伝達の抑制機構が存在する意義について質問があった。申請者は、本研究の結果からはウイルス感染に対する抵抗性が減少し、むしろ生体にとっては有害となる信号である可能性があることを言及した。しかし、ある側面では、炎症やサイトカインストーム等といった、微生物感染に対する過剰で有害な免疫応答を制御していることが考えられることについても考察し、さらなる検討が必要であると回答した。主査の村上教授からは、内在性の AHR リガンドとして kynurenine の機能について検討しているが、他のリガンドの関与についても考慮する必要性について質問があった。申請者は、kynurenine 以外にも内在性の AHR リガンドとして考えられている分子として、多くの tryptophan の代謝産物がその候補とされている旨を回答し、本研究で使用している TDO 阻害剤を用いた実験の妥当性について言及した。また、TIPARP の核外輸送と、本研究の主題としている TIPARP の発現誘導が及ぼす、ウイルス感染時の I 型 IFNs 誘導抑制機構に対するそれぞれの貢献度に関する質問があった。申請者は、まず TIPARP の発現誘導は TIPARP が機能する上では必須であると言及したうえで、TIPARP の核外輸送が I 型 IFNs 誘導の抑制に重要かについては、本研究では検討できていないと回答した。最後に、TIPARP による TBK1 の翻訳後修飾について細胞を用いて検討した実験について、その実験系について質問があり、申請者は実験系について、その詳細について回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や所得単位なども併せ、申請書が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。
を有するものと判定した。