HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ウイルス感染・腫瘍に対する自然免疫応答の制御機構［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	髙島, 謙
Description	配架番号：2300
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12559号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66063
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ken_Takashima_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　高島　謙

	主査	教授	村上　正晃
審査担当者	副査	准教授	森松　組子
	副査	教授	笠原　正典
	副査	教授	有賀　正

学 位 論 文 題 名

ウイルス感染・腫瘍に対する自然免疫応答の制御機構
（Regulatory mechanisms of the innate immune response to virus infection and tumor）

今回の審査会では、まず第一章として申請者は自然免疫受容体 MDA5 の新規制御因子として RIOK3 を同定し、さらに RIOK3 は MDA5 をリン酸化することにより、MDA5 の過剰な活性化を阻害することを報告した。審査にあたり、はじめに第一章の内容について質疑応答を行った。まず副査の有賀教授から MDA5 の新規結合因子の探索において、幾つの候補因子を得たのか、また今回解析を行った遺伝子に着目した理由について質問があり、申請者は 7 クローンを得たが､データベースを用いた解析により細胞内局在などの観点から、細胞質内分子である MDA5 との結合が予想されないものは除外した旨を回答した。さらに抗 MDA5 抗体陽性皮膚筋炎患者における自己抗体の産生機序と MDA5 の制御機構の関連について質問があり、申請者はこの病型の患者では過剰な MDA5 の活性化および多量体形成が促進されている可能性があり、この過程で MDA5 の C 末端領域の構造が変化し、ネオアンチゲン化することにより結果的に自己抗体が産生されることが予想されると回答した。また、副査の笠原教授より MDA5 とそのファミリー分子である RIG-I の構造および制御機構について類似および相違する点について説明を求められた。申請者は MDA5 と RIG-I はそのドメイン構造は類似するが、RIG-I の C 末端領域はそれ自体が抑制活性をもち、RIG-I の活性制御を行っている一方で、MDA5 の C 末端領域にはそのような機能は存在しないため、他の制御因子の存在が示唆されたこと、また MDA5 のみならず RIG-I についても C 末端領域のリン酸化による抑制を受けるが、その責任酵素については 2 つの分子で異なっていることを回答した。また、副査の森松准教授より、MDA5 の C 末端領域のみでの多量体形成は生じるのか、また酵母でスクリーニングを行った際にその MDA5 C 末端の多量体形成がそのスクリーニング系に影響を与えている可能性はないかという旨の質問があった。申請者は MDA5 C 末端領域のみでの多量体形成は確認できていないが、他のグループの結晶構造解析の結果より、そのような現象が示唆されている旨を回答した。また酵母で強制

発現させた際もそのような現象は確認できていないが、発現様式やより生理的な条件下でのスクリーニング系の構築により、他の因子を同定できる可能性もあると回答した。最後に主査の村上教授からはGWAS解析より同定されたMDA5の遺伝子多型が、異なる自己免疫疾患において共通している点についてどのように考えているのか質問があった。申請者はまず遺伝子多型によりMDA5の活性制御機構が一部破綻していることが予想され、MDA5経路を介した炎症性サイトカインの産生より全身における炎症状態が亢進しており、各々の疾患に特異的な自己応答性リンパ球の活性化が引き起こされる仮説を提示した。さらに自己免疫応答性のリンパ球が活性化に至る炎症状態の閾値については個人差や疾患による違いが存在することが予想される旨を回答した。

次に第二章として、腫瘍微小環境において宿主の細胞のみならず、腫瘍細胞自体のDNA認識経路（STING経路）を介し、NK細胞依存的な抗腫瘍免疫応答を引き起こしていることについて報告がなされた。この発表について、まず有賀教授より自然免疫応答に関わるシグナル分子が、それぞれそのオルガネラに局在する意義について質問があった。申請者は例えばミトコンドリアに局在するMAVSはミトコンドリアの膜電位がその活性化に影響を及ぼすため、機能と局在に関連がみられるが、一方で小胞体に局在するSTINGはその活性化自体にゴルジ体や核周囲領域へ移動することが必要であることが知られており、局在が変化することに意義があり、これらの視点は非常に興味深いと回答した。さらに村上教授より今回明らかになった現象への制御性T細胞の関与について質問があり、申請者はその点についての検討は行っておらず、今回注目しなかった免疫細胞の関与についても注意深く検証するとともに、さらなる詳細な解析を行っていきたいと回答した。

この論文は、感染や自己免疫応答、さらに抗腫瘍免疫応答に関わる自然免疫応答の制御機構を分子レベルで明らかにしたものであり、同内容を掲載した論文は多岐にわたる領域において大きな影響を与えることが予想され、今後の様々な疾患に対する自然免疫応答を標的とした治療アプローチへの応用が期待される。

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取得単位なども併せ、申請者が博士（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。