



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Pharmacological Effects of Organogermanium Compound THGP on RIG-I-Mediated Viral Sensing and Viral Replication during Influenza A Virus Infection [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Baidya, Sunanda
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14738号
Issue Date	2021-12-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/83893
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sunanda_Baidya_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 Sunanda Baidya

主査教授 村上 洋太（理学研究院）
審査担当者 副査教授 高岡 晃教（遺伝子病制御研究所）
副査特任教授 高木 睦（工学研究院）
副査講師 佐藤 精一（遺伝子病制御研究所）

学位論文題名

Study on the Pharmacological Effects of Organogermanium Compound THGP on RIG-I-Mediated Viral Sensing and Viral Replication during Influenza A Virus Infection

（インフルエンザウイルス感染時における RIG-I を介したウイルス認識およびウイルス複製に対する有機ゲルマニウム化合物 THGP の薬理的効果に関する研究）

これまで、有機ゲルマニウム THGP によるインフルエンザウイルスの抑制作用を確認されていたが、どのようにして抑制しているか？メカニズムは不明な点が多くあった。本研究により、THGP は特定のウイルスが保有するゲノム RNA (3pRNA) と相互作用することで、炎症性物質の産生やウイルス複製を抑制することが明らかとなった。THGP のウイルス感染の防御策としてのさらなる貢献が期待され、また RNA が関係する炎症性疾患に対しても役立つ可能性が示唆された。

インフルエンザウイルス等に感染すると、ウイルス由来の RNA が細胞内に侵入し、特定の RNA を認識する受容体である RIG-I を介して I 型インターフェロン (IFN- β) や炎症性サイトカインが誘導される。まず細胞を用いた実験を行い、3pRNA やインフルエンザウイルス (IAV)、水疱性口内炎ウイルス (VSV) 感染で起こる IFN- β の誘導について、THGP の影響を確認した。その結果、3pRNA を処理、3pRNA を持つウイルス (IAV, VSV) が感染することで産生量が上昇する IFN- β が、THGP によって、有意に抑制された。しかし 2 本鎖 RNA (polyI:C) や DNA、LPS や、3pRNA を持たないウイルス (脳心筋炎ウイルス:EMCV) では IFN- β の抑制は確認されなかった。THGP は 3pRNA、polyI:C、DNA のうち、相互作用する物質を調べ、その結果、THGP は 3pRNA と強く相互作用することが示された。脱リン酸化した 3pRNA を用いて同様の実験を行ったところ、相互作用が減弱したことから、THGP は、3pRNA の 5' 末端と相互作用することが示唆された。THGP がウイルスの RNA と相互作用することで、ウイルスの複製に重要な役割を果たす「RNA ポリメラーゼ」の認識に対しても影響を与えると考え、RNA ポリメラーゼに対する THGP の影響を評価し、その結果、濃度依存的にその活性を抑制した。このことから THGP は、インフルエンザウイルスの RNA と相互作用することで、RNA ポリメラーゼによる複製を阻害し、インフルエンザウイルス増殖を抑制していることが示唆された。

著者は、THGP の RIG-I シグナル並びにウイルス複製の抑制機序についての新知見を得たものであり、特に核酸と宿主ならびにウイルスタンパク質の相互作用を調節する化合物という観点からウイルス感染に対する予防の一助に貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。