

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	感覚統合科学領域耳鼻咽喉・頭頸部外科学教育研究分野 佐藤 雅未
指導教授氏名	松原 篤
論文審査担当者	主 査 田坂 定智 副 査 玉井 佳子 副 査 漆館 聡志
<p>(論文題目) Diamidobenzimidazole, an agonist of STING, induces the expression of retinoic acid-inducible gene-I and interferon-induced transmembrane protein 1 in BEAS-2B cells</p> <p>(STING アゴニストであるジアミドベンズイミダゾールは BEAS-2B 細胞においてレチノイン酸誘導性遺伝子 I およびインターフェロン誘導性膜貫通タンパク質 1 の発現を誘導する)</p> <p>(論文審査の要旨)</p> <p>呼吸器系の生体防御においては、気道上皮における自然免疫応答が重要な役割を果たしている。ウイルス感染に対しては、Cyclic GMP-AMP 合成酵素がウイルス由来の 2 本鎖 DNA を認識し、STING (stimulator of interferon genes) が小胞体から移動して活性化される。その後、I 型 IFN の発現が誘導され、IFN 誘導遺伝子の転写誘導が起こり、自然免疫応答が生じる。ウイルス由来の 2 本鎖 RNA を検知する RIG-I (retinoic acid-inducible gene-I) や IFN 誘導性の膜貫通蛋白である IFITM1 (IFN-induced transmembrane protein 1) はウイルスに対する自然免疫応答を担うと考えられるが、STING との関連については十分に検討されていない。申請者らは、ヒト気管支上皮細胞モデルである BEAS-2B 細胞を用いて STING アゴニストである diamidobenzimidazole (diABZI) が RIG-I や IFITM1 の発現に及ぼす影響を検討した。</p> <p>BEAS-2B 細胞に diABZI を添加すると RIG-I および IFITM1 の mRNA および蛋白の発現は濃度および時間依存的に上昇した。また diABZI 処理した BEAS-2B 細胞では、RIG-I および IFITM1 の mRNA および蛋白の発現が STING 遺伝子のノックダウンにより部分的に抑制された。diABZI により BEAS-2B 細胞の IFN-β 発現は増加したが、STING 遺伝子のノックダウンにより抑制された。転写因子である STAT1 のリン酸化は、diABZI 処理により上昇したが、STING 遺伝子のノックダウンにより抑制された。さらに、diABZI 処理した BEAS-2B 細胞において、RIG-I および IFITM1 の mRNA および蛋白発現は IFN-β 遺伝子のノックダウンによって抑制された。BEAS-2B 細胞を組換えヒト IFN-β で処理したところ、RIG-I および IFITM1 の mRNA および蛋白発現が増加することが示された。</p> <p>本研究では、気道上皮細胞において STING/IFN-β 系の活性化により RIG-I と IFITM1 の発現が亢進し、RNA ウイルス認識経路の活性化および細胞内へのウイルス侵入の阻害を引き起こしていることが示された。ウイルスによる気道感染において新たな治療標的の可能性を示した重要な研究であり、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	弘前医学 2024:74 巻掲載予定