

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 脳血管病態学教育研究分野 氏名 早狩 亮
指導教授氏名	今泉忠淳
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 教授 副 査 中澤 満 教授 副 査 中根 明夫 教授
<p>(論文題目) Critical role of IRF-3 in the direct regulation of dsRNA-induced retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) expression (二本鎖 RNA 依存的なレチノイン酸誘導遺伝子-I の発現誘導における IRF-3 の直接的制御)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Retinoic acid-inducible gene-I (RIG-I) は、パターン認識受容体の一つであり、細胞質内で感染したウイルスの二本鎖 RNA を認識する。これまで、ウイルス感染時の RIG-I の発現は、de novo 合成された IFN により誘導されることが報告されてきた。しかしながら、IFN に依存しない RIG-I の発現調節機構はいまだに明らかにされていない。ウイルスの二本鎖 RNA を mimic する試薬である polyinosinic-polycytidylic acid (poly I:C) を導入し、RIG-I mRNA の発現を検討したところ、I 型 IFN の受容体や STAT1 が欠損していても、RIG-I の発現が誘導された。次に、RNA 干渉法による IRF-3 のノックダウンにて RIG-I mRNA の発現を検討したところ、RIG-I mRNA の発現を抑制した。この結果から、IRF-3 が IFN 非依存的に RIG-I の発現を調節することがわかった。さらに、RIG-I 遺伝子のプロモーター領域を用いて、luciferase レポーターアッセイを行った。その結果、IRF-E を含む -130~-5 の欠失時にプロモーター活性の著しい低下が認められた。また、ゲルシフト法で、IRF-3 が RIG-I 遺伝子の近位プロモーター上にある IRF-E に結合し、RIG-I の転写活性を亢進することがわかった。</p> <p>本研究では、申請者は poly I:C を導入した細胞において、転写因子の IRF-3 が RIG-I 遺伝子のプロモーター上の IRF-E に結合し、IFN 発現を介さずに RIG-I の発現を誘導しうることを明らかにした。以上の結果は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	PLOS ONE