

学位論文審査の結果の要旨

令和 2年 5月 18日

審査委員	主査	荒木伸一		
	副主査	門脇則光		
	副主査	山本 融		
願出者	専攻	医学専攻	部門	
	学籍番号	16D732	氏名	宮崎 亮
論文題目	The mechanism of action of Spi-B in the transcriptional activation of the interferon-α4 gene			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	・	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)
<p>[要 旨]</p> <p>形質細胞様樹状細胞 (plasmacytoid dendritic cell, pDC)は、ウイルスおよび宿主自身の核酸により活性化され、多量の I 型インターフェロン(IFN)を産生する。我々は、この pDCの機能的特徴である I 型IFN産生誘導機構の解析を行ってきた。これまでにpDCに強く発現するEtsファミリー転写因子Spi-Bが、IFN regulatory factor-7 (IRF-7)によるI型IFN遺伝子の転写活性化を、相乗的に促進することを報告している。本研究では、Spi-Bが関与するIFN-α4遺伝子の転写活性化メカニズムについて詳細に解析した。その結果、Spi-Bは、IFN-α4遺伝子プロモーターのIRF-7結合配列に隣接する、グアニン(g-150)を中心とする塩基配列に結合し、転写活性化を誘導していることが明らかとなった。また、Spi-Bのドメイン構造変異体ツールとして用いることにより、Spi-BはそのSer¹⁴⁹を含むPESTドメイン介して転写コアクチベーターp300と結合し、IFN-α4遺伝子の転写活性化を誘導していることが明らかとなった。</p> <p>今回の結果から、pDCのI型IFN産生を抑えるために、Spi-Bとp300の結合を阻害する方法が示唆された。pDCのI型IFN産生亢進が関わるとされる全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患に対する、新しい治療手段の開発が期待できる。</p>				

審査結果

令和2年5月18日に行われた学位論文審査会において、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. 実験細胞に293T細胞を用いた理由について。
2. 実際のpDCを用いた実験結果について。
3. Spi-BのSer¹⁴⁹がリン酸化修飾を受ける可能性について。
4. IFN- α 4遺伝子プロモーター上の-150gが、他のIFN- α 遺伝子サブタイプで保存されているか。
5. 免疫沈降実験で、p300の分子量が共発現させるSpi-Bにより高分子量側にシフトする理由について。
6. Spi-Bの結合配列をAGAAと考えた理由について。
7. IFN- α 4遺伝子プロモーター上の-296/-206の間で、IRF-7とSpi-Bによる転写活性化の増強効果が弱まる理由について。
8. Spi-Bを発現する細胞種について。
9. コアクチベーターp300のリン酸化修飾について。
10. pDCの形態的、機能的特徴について。
11. pDCの成熟型、未熟型の機能の違いについて。
12. エンドソーム内のTLR7/9へのウイルスの到達経路について

本研究は、Spi-BによるIFN- α 4遺伝子の転写活性化メカニズムについて解析を行い、Spi-Bと結合する塩基配列の同定、さらに、転写コアクチベーターp300がSpi-Bと協調的に働くことを明らかにした。結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた結果は、pDCによる過剰なI型IFN産生によって引き起こされる全身性エリテマトーデスや乾癬といった自己免疫疾患を標的とする新しい治療手段の開発につながることで期待でき、学術的価値が高い。よって、本審査委員会では審査員全員一致して博士(医学)論文に相応しいものと判断し、合格とした。

掲載誌名	Biochemical and Biophysical Research Communications 第525巻, 第2号		
(公表予定) 掲載年月	2020年 4月	出版社(等)名	ELSEVIER

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。