

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	劉 知昇 (Yoo Ji-Seung)
論文題目	INVESTIGATIONS INTO THE ROLES OF PKR-INDUCED ANTIVIRAL STRESS GRANULE AND DHX36 IN RIG-I SIGNALING (PKRによって誘導される抗ウイルスストレス顆粒とRIG-IによるシグナルにおけるDHX36の機能の研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文の目的はウイルス感染によって引き起こされる宿主の自然免疫応答の機構の解明である。論文は大きく第1章と第2章の構成になっている。</p> <p>第1章ではウイルス感染によって誘導される抗ウイルスストレス顆粒とRIG-Iを介した抗ウイルス自然免疫応答の関連の解析が記載されている。最初に、各種ウイルス感染時の抗ウイルスストレス顆粒の形成とインターフェロン誘導を解析した。その結果、抗ウイルスストレス顆粒の形成があるとインターフェロン遺伝子の活性化が有意に増大する事を確認した。また、ウイルス感染や二重鎖RNAの導入による抗ウイルスストレス顆粒の形成には二重鎖RNA依存性の蛋白質キナーゼ (PKR) が必要である事を確認した。</p> <p>第2章では抗ウイルスストレス顆粒の形成機構について検討した。特にRNAヘリカーゼスーパーファミリーの1つであるDHX36に注目した。DHX36のノックダウン、ノックアウトによって抗ウイルスストレス顆粒の形成が著しく阻害され、インターフェロン遺伝子の活性化も低下する事を見出した。すなわちDHX36が抗ウイルスストレス顆粒形成に必須である事を発見した。また、RIG-I、DHX36、PKRの分子会合をプルダウン法によって解析を行なっている。その結果、RIG-IとDHX36は恒常的に相互作用している事、また、PKRとRIG-I/DHX36はウイルス感染時に特異的に会合する事、更にはこの会合はウイルスRNAを介して起きている事を強く示唆する結果を得た。次に組換え体PKRとDHX36を用いて試験管内でのPKRの活性化を検討した。その結果、DHX36は二重鎖RNAによるPKRのキナーゼ活性を強く上昇させる活性を持つ事を示した。</p> <p>これらの結果より、DHX36はウイルス感染細胞でウイルス二重鎖RNAによるPKRの活性化を促進させる事によって抗ウイルスストレス顆粒の形成を誘導し、ストレス顆粒中でのRIG-Iの活性化を増大させるというモデルを提唱した。またDHX36によるこの一連の反応によってウイルスの増殖が著しく抑制される事を実験的に示した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は未解明の部分が多かった、ウイルス感染時に細胞内で構築される抗ウイルスストレス顆粒の形成機構において、新規の分子DHX36が重要な役割を果たしている事をはじめて見出したものである。

これまでPKRがウイルス由来の二重鎖RNAを認識する事が抗ウイルスストレス顆粒形成誘導の発端となっていると教科書的に記載されていた。本論文ではRNAヘリカーゼスーパーファミリーの1つであるDHX36がこの過程で重要な役割を果たしている事、更にこの分子はRNA結合タンパク質であると共に、抗ウイルス自然免疫応答に重要なRIG-Iと会合している事を新たに明らかにした。以上の結果は、ウイルスの感染を細胞がどの様に認識して応答するかという問題に、新たな知見を加えるものである。具体的には、従来考えられていたような一対一の分子相互作用ではなく分子の会合体 (RIG-1, DHX36, PKR, ウイルスRNAなどが構成分子となる) として感染したウイルスの認識が細胞内で行なわれるという新たなパラダイムシフトを提唱するものである。示されたデータはいずれも周到に計画されており、ノックアウト、ノックダウン、細胞内分子局在、プルダウンなどの技法を駆使しており、信頼性の高い結果と結論を導いたものとなっている。

本論文は抗ウイルス自然免疫研究の分野における優れた成果であり、その新たな理解に寄与する発見、概念が示されている。論文の記述は論理的であり、一貫性を持ってデータの提示および討論がなされている。以上より本論文は博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。

平成26年4月3日本論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日