

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	早田 信正
論文題目	ウイルスセンサーMDA5 の恒常的活性化による骨疾患の発症機構		
(論文内容の要旨)			
<p>細胞質に存在するRIG-IやMDA5などのRIG-I様受容体 (RLR) は、ウイルス由来のRNAを認識し、インターフェロン (IFN) 応答をはじめとする抗ウイルス応答を引き起こす。RLRの機能獲得型変異による恒常的活性化は、I型IFNや炎症性サイトカインの過剰発現を惹起し、全身性および臓器特異的な症状を呈する自己免疫疾患を引き起こす。このようなI型IFNの過剰産生による疾患群は共通した症状を示し、その病態の類似性から、これらの自己免疫疾患の総称として『Type I Interferonopathy』という概念が提唱されている。その中で、シングレトン・マートン症候群 (SMS) は血管、歯および骨の形成異常を特徴とする、稀な先天性自己免疫疾患であり、近年、SMS家系においてRIG-IおよびMDA5をコードする遺伝子のミスセンス点変異が同定された。</p> <p>本研究室で樹立されたMDA5 G821S変異マウスは、MDA5遺伝子に点変異をもち、全身の各臓器でI型IFNを高発現し、糸球体腎炎などの自己免疫疾患様の表現型を呈する。G821S変異マウスは骨格が小さく、四肢の骨において脆弱性を示すことに着目し、SMS様の骨疾患モデルとなる可能性を見出した。本研究では骨の構造解析や、骨代謝を担う破骨細胞や骨芽細胞の解析を行うことにより、MDA5の恒常的活性化による骨疾患の発症機構の解明を行なった。</p> <p>マウス大腿骨でのマイクロCT解析により、G821S変異マウスにおける骨密度の減少が認められた。また組織学的解析の結果、骨芽細胞による骨形成機能の低下および破骨細胞数の顕著な低下が認められ、骨代謝回転の低下を示した。また破骨細胞および骨芽細胞の<i>in vitro</i> 解析により、細胞内因性の破骨細胞分化の低下と、外因性サイトカインによる骨芽細胞の分化と機能の低下が認められた。さらにMDA5 G821S/ IFNAR1欠損の二重変異マウスでは、G821S変異マウスで認められた骨代謝異常が正常化し、骨密度が大幅に回復した。</p> <p>以上の結果から、変異型MDA5によって産生されるI型IFNが、破骨細胞および骨芽細胞の分化および機能を抑制し、骨代謝回転の低下を伴う骨密度と骨強度の低下などの骨形成異常を引き起こすことが明らかとなった。このことから、I型IFNシグナル阻害薬はSMSの骨病態に対して有効な治療効果を示すことが期待される。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ウイルスに対する自然免疫応答において、RIG-IやMDA5などのRIG-I様受容体(RLR)は、ウイルス由来のRNAを認識し、インターフェロン(IFN)応答をはじめとする抗ウイルス応答を引き起こす。RLRの機能獲得型変異により、RLRシグナルが恒常的に活性化され、生体内で過剰なI型IFNを伴う自己免疫疾患を引き起こすことが知られている。このようなI型IFNの過剰産生による一連の自己免疫疾患は『Type I Interferonopathy』と呼ばれ、その中で、シングルトン・マートン症候群(SMS)は血管、歯および骨の形成異常を特徴とする、稀な常染色体優性疾患である。近年、SMS家系においてRIG-IおよびMDA5の遺伝子上にミスセンス変異が同定されたが、その病態の発症機構は明らかにされていない。

先行研究で報告されたMDA5 G821S変異マウスは、MDA5遺伝子に点変異をもち、全身の臓器でI型IFNを高発現し、糸球体腎炎などの自己免疫疾患様の表現型を呈する。申請者はこのG821S変異マウスの骨格が小さく、四肢の骨において脆弱性を示すことに着目し、G821S変異マウスはSMSに類似した骨疾患を呈するという研究仮説を立てた。申請者はG821S変異マウスの骨の詳細な表現型解析を行うことにより、MDA5の恒常的活性化による骨疾患の発症機構の解明を行なった。

マイクロCT解析や組織学的解析の結果、G821S変異マウスは骨密度の減少、さらに骨芽細胞による骨形成機能の低下および破骨細胞数の顕著な低下を伴う骨代謝回転の低下を呈することを明らかにした。一方で申請者は、破骨細胞および骨芽細胞の*in vitro*解析により、細胞内因性のMDA5シグナルによる破骨細胞分化の低下と、外因性サイトカインによる骨芽細胞分化と機能の抑制をそれぞれ明らかにした。さらにMDA5 G821S/ IFNAR1欠損の二重変異マウスにおける骨の表現型解析により、G821S変異マウスで認められた骨代謝異常がIFNAR1の欠損により正常化し、骨密度が大幅に回復することを示した。

申請者はこれらの結果から、MDA5の機能獲得変異によって産生されるI型IFNが、破骨細胞および骨芽細胞の分化および機能を抑制し、骨代謝回転の低下を伴う骨密度の低下を引き起こすことを明らかにした。本論文では生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって、本論文は博士(生命科学)の学位論文としての評価基準を満たすものと判断した。さらに、令和2年1月27日に行われた論文公聴会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