

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 白鳥 聡一

	主査	准教授	松本 美佐子
審査担当者	副査	教授	畠山 鎮次
	副査	教授	佐邊 壽孝
	副査	教授	志田 壽利
	副査	教授	今村 雅寛

学位論文題名

Identification of ZAPS as a positive regulator of RIG-I-mediated antiviral response
(パターン認識受容体 RIG-I を介した抗ウイルス応答を増強する新規調節因子 ZAPS の同定)

本研究は、細胞質内ウイルス RNA 認識受容体 RIG-I による抗ウイルス応答を調節する分子を新たに探索し、RIG-I シグナルを増強する分子として、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)-13 shorter isoform (ZAPS) を同定した。ZAPS は type I interferon (IFN) により発現誘導され、ウイルス RNA 存在下で RIG-I と相互作用し、RIG-I のオリゴマー化を増強することで type I IFN、炎症性サイトカイン産生を増加させることが示された。更に、インフルエンザや NDV 感染において、RIG-I を介した type I IFN 産生によるウイルス複製の抑制に ZAPS が重要な役割を果たすことが明らかとなった。

審査会において申請者の発表後、副査の畠山教授から、申請者の実験の進め方について、また全長の ZAP と ZAPS の種々の組織での発現量の違い、RIG-I と ZAPS の結合における Zn の関与について、副査の佐邊教授から、ZAPS の N 末に存在する Zn フィンガーに関連した実験上の注意点、および NF- κ B が活性化された細胞において ZAPS による RIG-I シグナル増強がどのような効果をもたらすか、副査の志田教授から、RIG-I のアダプター分子 MAVS からの IRF-7 活性化について、副査の今村教授から、臨床において申請者の研究をどう発展させるか、また炎症疾患との関連について、最後に主査の松本准教授から、RIG-I 活性化に関与する蛋白群のなかでの ZAPS の位置について質問がなされた。

申請者はすべての質問に対してその主旨を理解し、自らの研究内容と文献的考察を交えて適切に回答した。

この論文は、自然免疫による抗ウイルス防御において重要な役割を果たす RIG-I の活性化に ZAPS という新規分子が関与することを明らかにした点で高く評価され、今後のウイルス RNA 認識機構の解明および抗ウイルス剤の開発に寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。