

(様式 17)

## 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 鈴木 孝幸

	主査	教授	有賀	正
審査担当者	副査	教授	豊嶋	崇徳
	副査	教授	橋野	聡
	副査	教授	渥美	達也
	副査	教授	畠山	鎮次

### 学位論文題名

細胞質内ウイルス DNA への細胞特異的な自然免疫応答とウイルスによるその抑制  
(Cell type-specific innate immune response to cytoplasmic viral DNA  
and its suppression by viral proteins)

申請者は、細胞質内 DNA 刺激による I 型 IFN 産生応答に於いて、その機構が細胞種特異的であり、ヒトでは IPS-1 と STING の両方が重要であるのに対して、マウスでは STING のみが重要であることを明らかとした。また、B 型肝炎ウイルス(HBV)感染細胞に於いて HBV 由来のポリメラーゼタンパク質が TRIM25 による RIG-I CARD のユビキチン化を抑制する事で、RIG-I-IPS-1 経路を介した I 型 IFN 産生の抑制が起こっている事を示した。

発表後、副査である橋野聡教授より、HBV の遺伝子型による免疫応答の違いに関する質問、本研究の臨床応用における展望に関する質問があった。副査である渥美達也教授より、肝細胞を用いた I 型 IFN 産生に関する研究の有用性についての質問があった。副査の畠山鎮次教授より、TRIM25 による RIG-I CARD のポリユビキチン化の様式に関わる質問、ユビキチン分解速度に関する質問、自然免疫応答における DNA 配列の重要性に関する質問、生物間における RIG-I の役割に関する質問があった。また副査である豊嶋崇徳教授より、肝細胞での細胞質内 DNA 応答における STING の関与に関する質問、HBV に関する研究で TRIM25 に注目した理由に関する質問があった。更に主査である有賀正教授より、実験に用いた DNA とウイルス DNA の差異に関する質問があった。

申請者は、いずれの質問に対しても、自身の実験結果や知見、関連論文などを引用して、それぞれ適切に回答した。

この論文は、細胞質内に存在する DNA 認識経路が生物種ごとに異なることを示唆し、HBV 等の DNA が認識されるウイルスではヒト細胞を用いることの重要性を示した。また、HBV 感染における感染細胞で HBV のポリメラーゼが I 型 IFN 産生を抑制するとの知見は、今後 B 型肝炎治療にポリメラーゼ標的療法が有効なことを示唆する。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、これまでの研究活動における研鑽なども併せ、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。