

氏名	今井 大誉
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5881 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Daunorubicin, a topoisomerase II poison, suppresses viral production of hepatitis B virus by inducing cGAS-dependent innate immune response (トポイソメラーゼII阻害剤であるダウノルビシンはcGAS依存的な自然免疫応答を誘導することにより、B型肝炎ウイルスの産生を抑制する)
論文審査委員	教授 山田雅夫 教授 鷗殿平一郎 准教授 高木章乃夫

学位論文内容の要旨

B型肝炎ウイルス(HBV)は慢性肝炎を引き起こし、肝硬変や肝がんなどの肝病態の原因となるDNAウイルスである。肝がんを阻止するためには、HBVの持続感染を抑制し、肝病態の進展を防ぐことが最も重要である。我々は以前、宿主因子 cyclic GMP-AMP synthetase (cGAS) が HBV のウイルス DNA を認識し、自然免疫応答の誘導を介して、ウイルス会合を抑制することを報告した。最近、トポイソメラーゼ II 阻害剤の一つであるダウノルビシンが、cGAS を介してインターフェロン (IFN) β を誘導し、RNA ウイルスであるエボラウイルスの複製を抑制することが報告された。本研究では、内在性 cGAS を発現し、HBV 感染受容性を示すヒト不死化肝 NKNT-3/NTCP 細胞を用いて、ダウノルビシンが cGAS 依存的な自然免疫応答を誘導し、HBV を抑制するか検討した。NKNT-3/NTCP 細胞にダウノルビシンを処理したところ、DNA チェックポイント機構の一つである ATM-Chk2 経路に関わる宿主因子 Chk2 を活性化し、細胞増殖を抑制した。ダウノルビシン処理は IFN- β をはじめとする各種 IFN や IFN 誘導遺伝子群を発現誘導し、cGAS 遺伝子のノックダウンにより、これらの発現誘導は抑制された。ダウノルビシンと同様に、トポイソメラーゼ II 阻害活性を有するドキシソルビシンやテニポシドも IFN 誘導遺伝子群の発現を誘導した。さらに、ダウノルビシンは HBV 感染後の細胞外 HBV DNA 量を抑制したことから、HBV のウイルス産生を抑制することが示唆された。トポイソメラーゼ II 阻害剤は抗がん剤として汎用されていることから、HBV が引き起こす肝疾患の治療への適用も期待できる。

論文審査結果の要旨

本研究者は、以前、宿主因子 cyclic GMP-AMP synthetase(cGAS)が、B型肝炎ウイルス(HBV)のウイルスDNAを認識し、自然免疫応答の誘導を介して、ウイルス会合を抑制することを報告した。

本研究では、内在性 cGAS を発現し、HBV 感染受容性を示すヒト不死化肝 NKNT-3/NTCP 細胞を用いて、トポイソメラーゼ II 阻害剤の一つであるダウノルビシンが cGAS 依存的な自然免疫応答を誘導し、HBV を抑制するか検討した。

NKNT-3/NTCP 細胞にダウノルビシンを処理したところ、IFN- β をはじめとする各種 IFN や IFN 誘導遺伝子群を発現誘導し、cGAS 遺伝子のノックダウンにより、これらの発現誘導は抑制された。トポイソメラーゼ II 阻害活性を有するドキシソルビシンやテニポシドも IFN 誘導遺伝子群の発現を誘導した。さらに、ダウノルビシンは HBV 感染後の細胞外 HBVDNA 量を抑制した。

委員からは、cGAS 遺伝子のノックダウン実験の詳細に関する質問、HBV のウイルス産生抑制のメカニズムの詳細に関する質問が寄せられ、本研究者は各質問に丁寧に回答した。

本研究は、トポイソメラーゼ II 阻害剤ダウノルビシンが cGAS 依存的な自然免疫応答を誘導し、HBV 産生を抑制することを示し、HBV が引き起こす肝疾患の治療への適用も期待できる重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。