



Title	5, 6-dimethylxanthene-4-acetic acid (DMXAA), a partial STING agonist, competes for human STING activation
Author(s)	柴原, 理志
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101791
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	柴原 理志
論文題名 Title	5,6-dimethylxanthene-4-acetic acid (DMXAA), a partial STING agonist, competes for human STING activation (部分的STINGアゴニストである5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸 (DMXAA) はヒトSTINGの活性化に競合する)
論文内容の要旨	
〔目的(Objective)〕	
<p>5,6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸(DMXAA)は、抗腫瘍活性を発揮するマウス選択的インターフェロン遺伝子刺激因子(STING)アゴニストである。DMXAAはヒトSTINGを完全に活性化することはできないが、DMXAAは肺癌の臨床試験で第III相に達した。DMXAAがヒト肺癌に対してどのように有効であるかは不明であった。本研究ではDMXAAが腫瘍形成や免疫応答系についてどのような作用を有するのかを明らかにすることを目的にした。</p> <p>また、STING経路の過剰な活性化により自己炎症性疾患が引き起こされることが知られている。こうした疾患の治療に活用できるSTING阻害分子を発見することを目的とした。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>健常人から採取した末梢血単核球(PBMC)にDMXAAを投与し、その後STINGアゴニストを投与して炎症性サイトカインを測定したところ、I型およびII型インターフェロンの産生が抑制されていた。続いてSTING経路応答の評価が可能なTHP-1レポーター細胞に対してDMXAAを投与し、その後STINGアゴニストを投与したところ、サイトカイン産生やSTING経路の転写因子の活性化が抑制された。このため、DMXAAは、STINGアゴニストと競合してアゴニストの作用を阻害する役割があるか、またはアンタゴニストとしての作用を有すると考えられた。</p> <p>DMXAAの派生化合物を検証し、ヒトとマウスの両方でSTINGを介した免疫応答に拮抗できるDMXAA誘導体 3-ヒドロキシ-5-(4-ヒドロキシベンジル)-4-メチル-9H-キサンテン-9-ワン(HHMX)を開発した。HHMXはヒトPBMCに対してDMXAAよりも強力にI型インターフェロンの産生を抑制した。またHHMXはTHP1細胞、J774細胞に対してサイトカインや転写因子の抑制効果を発揮し、ヒト・マウス両者に対してSTING経路の抑制作用をもつことがわかつた。さらに、HHMXは乳児発症STING関連血管炎(SAVI)患者のPBMCにおけるSTING経路の異常活性化を抑制した。またHHMXはSAVIマウスモデルにおいて、疾患の進行を抑制し治療効果を示した。HHMXは、STINGに関連した自己炎症性疾患に対する治療薬となる可能性があると考えられた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>DMXAAは部分的なヒトSTINGアゴニストであり、他のSTINGアゴニストによるSTING経路活性化を阻害する。</p> <p>DMXAA 派生化合物であるHHMXは、マウスとヒト両者に対してSTING経路の抑制作用をもつ。</p> <p>HHMXはSTINGに関連した自己炎症性疾患に対する治療薬となる可能性がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 柴原 理志

論文審査担当者	(職)	氏名	署名
	主査 大阪大学教授	柴原 浩志	
	副査 大阪大学教授	山田 潔	
	副査 大阪大学教授	小林 三子	

論文審査の結果の要旨

自然免疫系応答、特に細胞質内の核酸成分を認識するSTING経路が生体や疾患に果たす役割について研究を行う中で、DMXAAという小分子がマウスにおいてSTING経路を活性化することで抗腫瘍効果を持ちヒト肺癌に対する臨床試験に進展したものの効果が確認できず脱落したことに着目し、DMXAAがヒトSTING経路においてどのような作用を及ぼすかについての研究を開始した。ここで、DMXAAがヒト免疫細胞に対してSTING経路を抑制する作用を有することを発見した。またDMXAAの派生化合物についても作用を調査し、その中の特定の化合物がマウスおよびヒト両者のSTING経路に対してアンタゴニスト作用を有することを発見した。この化合物を、STING活性化に伴う自己炎症性疾患患者の細胞やモデルマウスに投与し、免疫応答の減弱治療効果を確認し、治療薬としての可能性があることを示した。

申請者は博士としてふさわしい思考論や方法論、執筆能力などが備わったと判断でき、学位の授与に値すると考えられる。