The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	RAB2B promotes cytosolic double-stranded DNA-induced antiviral innate immune response.
Author(s)	髙濵, 充寛
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34590
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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕RAB2B promotes cytosolic double-stranded DNA-induced antiviral innate immune response　（RAB2Bは細胞質内二本鎖DNAによって誘導される抗ウイルス応答を制御する）

学位申請者　　髙濵　充寛

The innate immune system responds to microbial nucleic acids and induces host defense response. Recently, cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase (cGAS) was identified as the cytosolic double-stranded (ds) DNA sensor responsible for induction of antiviral innate immune response against DNA viruses. However, little is known about regulatory mechanisms underlying cGAS-triggered signaling. Here I show that RAB2B, a small GTPase, is critically involved in cGAS-mediated antiviral response. RAB2B promotes cGAS-mediated production of type I interferon (IFN) induced by cytosolic dsDNA and vaccinia virus. Consistently, RAB2B suppresses replication of vaccinia virus. After dsDNA stimulation, RAB2B colocalizes with stimulator of interferon genes (STING), the downstream signal mediator of cGAS, on Golgi apparatus and cytoplasmic punctate structures, and promotes activation of TANK-binding kinase I (TBK1) by STING leading to interferon regulatory factor 3-dependent transcription of type I IFN genes. GTPase activity of RAB2B is required for its localization on membrane-bound compartments and for binding to an effector protein Golgi-associated RAB2B interactor-like 5 (GARIL5). GARIL5 also promotes production of type I IFN induced by dsDNA. These findings indicate that RAB2B mediates antiviral response against DNA viruses by regulating cGAS-STING-TBK1 signaling axis.

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　髙濵　充寛　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	審良　静男
	副 査　教授	改正　恒康
	副 査　教授	山本　雅裕

論文審査の結果の要旨

自然免疫機構は病原体の核酸成分を認識し、感染防御応答を誘導する。細胞内に侵入したDNAウイルスの核酸を認識してその排除を行う自然免疫機構については長らく不明であったが、ごく最近になってcGASと呼ばれるDNA結合分子が細胞質内の2本鎖DNAを認識する受容体として同定された。しかしながら、cGASを介した自然免疫応答の制御機構については不明な点が多い。

髙濵充寛氏は、このcGASを介した自然免疫応答の新たな制御因子としてRAB GTPaseファミリーに属するRAB2Bを同定し、その機能についての解析を行ってきた。主な発見は次のとおりである；①RAB2Bは2本鎖DNAやワクシニアウイルスによるcGASを介したI型インターフェロン(IFN)の産生を促進する；②RAB2Bはワクシニアウイルスの増殖を抑制する；③RAB2BはcGAS下流で働く情報伝達因子STINGおよびTBK1と刺激に応じて共局在する；④RAB2BはTBK1による転写因子IRF3の活性化を介したIFNの産生を促進する；⑤RAB2BのGTPase活性はcGASを介した自然免疫応答に必要である；⑥RAB2Bに結合するエフェクター因子GARIL5はcGASを介して誘導される自然免疫応答を促進する。

これらの発見はDNAウイルスに対する自然免疫応答の新たな制御機序を解明するものであり、博士の学位を授与するに値するものと考えられる。