



Title	Negative Regulation of Melanoma Differentiation-associated Gene 5 (MDA5)-dependent Antiviral Innate Immune Responses by Arf-like Protein 5B
Author(s)	鍛代, 悠一
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/51924">https://hdl.handle.net/11094/51924</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> 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	鍛代 悠一
論文題名 Title	Negative Regulation of Melanoma Differentiation-associated Gene 5 (MDA5)-dependent Antiviral Innate Immune Responses by Arf-like Protein 5B (Ar15BによるMDA5依存的な抗ウイルス自然免疫応答の抑制機構の解明)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>RIG-I-like receptors (RLRs), including RIG-I and MDA5, constitute a family of cytoplasmic RNA helicases that sense viral RNA and mount antiviral innate immunity by producing type I interferons and inflammatory cytokines. Despite their essential roles in antiviral host defense, RLR signaling is negatively regulated to protect the host from excessive inflammation and autoimmunity. For further understanding of RLR-mediated autoimmunity, we screened negative regulators for RLR signaling and analyzed their mechanism of action.</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>Members of the ADP-ribosylation factor-like protein (Arl) family are low molecular weight guanine-nucleotide-binding proteins that control membrane trafficking and organelle structure. Their functions are regulated through a cycle of GTP binding (active form) and GTP hydrolysis (inactive form) involving guanine nucleotide exchange factor (GEF) and GTPase activating protein (GAP). There are more than 20 Arl genes in mouse and human, and several of them participate in the regulation of immune responses. For instance, Arl16 negatively regulates RIG-I-mediated signaling by interacting with the C-terminal repressor domain of RIG-I. Arl18B is required for the polarization of lytic granules towards the immune synapse in natural killer cells and their cytotoxicity.</p> <p>We identified Arl15B, an Arl family small GTPase, as a regulator of RLR signaling through MDA5 but not RIG-I. Overexpression of Arl15B repressed interferon <math>\beta</math> promoter activation by MDA5 but not RIG-I, and its knockdown enhanced MDA5-mediated responses. Furthermore, Arl15B-deficient mouse embryonic fibroblast cells exhibited increased type I interferon expression in response to MDA5 agonists such as polyI:C and encephalomyocarditis virus. Arl15B-mediated negative regulation of MDA5 signaling does not require its GTP-binding ability, but requires Arl15B binding to the C-terminal domain of MDA5, which prevents interaction between MDA5 and polyI:C.</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
<p>We found that Arl15B is a negative regulator of MDA5 signaling and this regulation is probably important for not only antiviral innate immunity but also MDA5-mediated autoimmunity.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 鍛代 悠一	
論文審査担当者	(職) 氏 名
	主 査 大阪大学教授 審良 静 男
	副 査 大阪大学教授 松浦 善 弘
	副 査 大阪大学教授 菅 淑 尚
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>自然免疫は病原体の感染により惹起され、炎症や獲得免疫応答を誘導する生体防御応答であり、病原体の排除と宿主の恒常性の維持に貢献する。この自然免疫応答においてはパターン認識受容体と呼ばれる分子が中心的な役割を担っており、これらの受容体は病原体由来の核酸やリポ多糖を認識することで病原体の侵入を感知し、自然免疫応答を活性化させる。RIG-I様受容体はウイルス核酸を認識するパターン認識受容体の一つであり、RNAウイルス感染により誘導されるサイトカイン産生とウイルス免疫の活性化に貢献する。しかしながらRIG-I様受容体による自然免疫応答の過剰な活性化は自己免疫を誘導することが報告されており、その活性は適切に抑制されなければならない。</p> <p>申請者は本研究において、RIG-I様受容体の一つであるMDA5をAr15Bが抑制することを見出し、RIG-I様受容体の過剰な活性化を抑制するメカニズムの新たな側面を明らかにした。これらの結果はRIG-I様受容体により誘導される自己免疫の全容の解明とその治療に貢献できる可能性を示唆する。</p> <p>以上の理由から申請者である鍛代悠一氏は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。</p>	