

Title	Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS-STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus
Author(s)	加藤, 保宏
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70727
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 加藤 保宏

	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授 熊 郷 淳
	副 査	^{特任} 大阪大学教授 豊福 利彦
	副 査	大阪大学教授 下村 伸一郎

論文審査の結果の要旨

原因不明の自己免疫性疾患であるSLEの病態形成にはtype I IFN(IFN-I)が重要であることが知られている。核酸がDNAセンサーにより認識されるとIFN-Iが産生されるが、細胞内DNAセンサーであるcGAS-STING pathwayのSLEへの関与についてはほとんど分かっていない。本論文ではIFN-I転写誘導領域 (ISRE) の下流でレポーター分子を発現する細胞を用いて、SLE患者血清がIFN-I誘導活性を有することを示し、このIFN-I誘導因子が血清中のApoptosis derived membrane vesicles (AdMVs)であることを示している。また、STING欠損レポーター細胞、cGAS欠損レポーター細胞を用いて、AdMVsがcGAS-STING pathwayを介してIFN-Iを誘導していることを明らかにした。以上より、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	加藤保宏
論文題名 Title	Apoptosis-derived membrane vesicles drive the cGAS–STING pathway and enhance type I IFN production in systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス患者血清中のアポトーシス由来膜小胞はcGAS–STING経路を介してタイプIインターフェロンを誘導する)
論文内容の要旨	
<p>[Objective]</p> <p>Despite the importance of type I interferon (IFN-I) in SLE pathogenesis, the mechanisms of IFN-I production have not been fully elucidated. Recognition of nucleic acids by DNA sensors induces IFN-I and interferon-stimulated genes (ISGs), but the involvement of cyclic GMP–AMP synthase (cGAS) and stimulator of interferon genes (STING) in SLE remains unclear. We studied the role of the cGAS–STING pathway in the IFN-I–producing cascade driven by SLE serum.</p>	
<p>[Methods]</p> <p>We collected sera from patients with SLE (n=64), patients with other autoimmune diseases (n=31), and healthy controls (n=35), and assayed them using a cell-based reporter system that enables highly sensitive detection of IFN-I and ISG-inducing activity. We used TLR-specific reporter cells and reporter cells harboring knockouts of cGAS, STING, and IFNAR2 to evaluate signaling pathway–dependent ISG induction.</p>	
<p>[Results]</p> <p>IFN-I bioactivity and ISG-inducing activities of serum were higher in patients with SLE than in patients with other autoimmune diseases or healthy controls. ISG-inducing activity of SLE sera was significantly reduced in STING-knockout reporter cells, and STING-dependent ISG-inducing activity correlated with disease activity. dsDNA levels were elevated in SLE. Apoptosis-derived membrane vesicles (AdMVs) from SLE sera had high ISG-inducing activity, which was diminished in cGAS-knockout or STING-knockout reporter cells.</p>	
<p>[Conclusions]</p> <p>AdMVs in SLE serum induce IFN-I production through activation of the cGAS-STING pathway. Thus, blockade of the cGAS–STING axis represents a promising therapeutic target for SLE. Moreover, our cell-based reporter system may be useful for stratifying SLE patients with high ISG-inducing activity.</p>	