



Title	SFTSV utilizes AXL/GAS6 for entry via PI3K-PLC-dependent macropinocytosis activated by AXL-kinase
Author(s)	Jin, Zecheng
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/93002
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

Abstract of Thesis

Name (金 則 成)	
Title	SFTSV utilizes AXL/GAS6 for entry via PI3K-PLC-dependent macropinocytosis activated by AXL-kinase (SFTSV は AXL/GAS6 を利用して、AXL キナーゼによって活性化された PI3K-PLC 依存のマクロピノサイトーシスを介して侵入する)
Abstract of Thesis Severe fever with thrombocytopenia syndrome (SFTS) is an emerging tick-borne infectious disease caused by the SFTS virus (SFTSV). SFTSV possesses three-segmented, negative-stranded RNAs, L, M, and S as a genome that encode an RNA-dependent RNA polymerase (RdRp), envelope glycoproteins (Gn and Gc), and nucleocapsid and nonstructural proteins (NP and NSs), respectively. Gn and Gc play critical roles in virus entry through the fusion of the viral membrane with the host cell membrane. Three C-type lectin proteins, DC-SIGN, DC-SIGNR, and LSECtin, have been reported as host receptors for SFTSV entry. However, most cells exhibiting susceptibility to SFTSV are B cell-lineage lymphocytes, and PBL-1 or other human B cell lines lacking expression of the lectin proteins, suggesting that alternative host factors participate in the entry of SFTV into cells. To identify host factors other than the C-type lectin proteins that participate in the entry of SFTV, I performed a genome-wide screen using the CRISPR-activation library in dCas9-VPR expressing HEK293 IFNAR1 knock-out cells. Among several candidate molecules, I identified a host factor AXL, a receptor tyrosine kinase, significantly enhancing viral infection. AXL binds to phosphatidylserine on the SFTSV envelope via GAS6, leading to auto-phosphorylation. The entry of SFTV through AXL requires interaction with Gc but not with Gn and was mediated by a clathrin-independent macropinocytosis pathway. Phosphorylated Tyr779/Tyr821 and Tyr866 of AXL recruit phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) and phospholipase C (PLC), respectively, with PLC being downstream of PI3K. SFTSV infection to human umbilical vein endothelial cells is suppressed by AXL knockdown and is dependent upon PI3K and PLC, suggesting that AXL-PI3K-PLC-dependent macropinocytosis may be used in various cells for SFTSV infection.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (金 則 成)			
	(職)	氏	名
論文審査担当者	主 査	教授	小林 剛
	副 査	教授	石井 優
	副 査	教授	岩永 史郎
論文審査の結果の要旨 重症熱性血小板減少症候群（Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome：SFTS）はダニ媒介性ウイルス感染症である。SFTSウイルス（SFTSV）の感染において、宿主因子との相互作用研究に関しては未解明な部分が多く、病態解明や予防・治療法の開発を行う上でこの分野の研究を進めることは急務である。SFTSVの感染受容体として、これまでC型レクチン受容体の一つであるDC-SIGN（Dendritic cell-specific ICAM-3 Grabbing non-integrin）が報告されている。しかし、SFTSVの標的細胞には DC-SIGNがほとんど発現していないことから、SFTSVの感染をサポートする未知の受容体の存在が示唆されている。金氏は、CRISPRa（CRISPR活性化）スクリーニングを用いて、SFTSVの侵入に関与する宿主因子の探索を行った。その結果、AXLがGAS6を介してSFTSVのエンベロープに暴露されるフォスファチジルセリンと結合してSFTSVと接着することを発見した。さらに、AXLの細胞内チロシンキナーゼドメイン内のアミノ酸Y779/821とY866がそれぞれPI3KとPLCのシグナルを制御し、マクロピノサイトーシスを介してSFTSVの侵入を促進することを明らかにした。これらの成果は、SFTSVの感染機構を理解する上で極めて有用な知見であり、博士（理学）の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール“iThenticate”を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。			